SEDICESIMO CAPITOLO (PRIMA PARTE DEL CAPITOLO)

LA NORMATIVA E LO STUDIO DEL NESSO CAUSALE IN AMBITO DI TUMORI INDOTTI DALLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE NATURALI (SOLARI) ED ARTIFICIALI E DALLE RADIAZIONI INFRAROSSE - CONCORSO E CONVERGENZA TRA CASUALE E CAUSATO

(di Carmelo Marmo, Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni)

Questo Capitolo è dedicato a V.T., M.B., F.S. e suoi eredi anche vittime questi ultimi di un falso ideologico e materiale ed a quanti, avendo contratto una malattia professionale, anche neoplasia mortale, sono stati vittime - come oggi scriverebbe Emile Zola – nel suo "J'accuse" - "de la incompétence, du servilisme, e de la mauvaiseté" .

Errata corrige: Si coglie qui l'occasione per rettificare quanto scritto nel XV° Capitolo - prima parte: a pagina 3, ultimo capoverso, secondo rigo leggasi non 'Jaccuse' ma 'j'accuse'; così come sempre erroneamente ripetuto a pagina 407 nel secondo capoverso al quarto rigo nella seconda parte. Chiedo venia ma l'urgenza di dar corso alla pubblicazione del precedente Capitolo perché pronto a partire per le mie tanto desiderate vacanze mi ha fatto omettere le opportune correzioni qui riportate.

PREMESSA

Ed al riguardo, se le condizioni di lavoro del mondo operaio non affatto buone, come all'epoca in cui è ambientato il romanzo ' *Germinal* ' di Emile Zola, e in epoca più attuale in ambienti, solo per fare alcuni esempi, come Enimont a Porto Marghera, Eternit a Casale Monferrato, Industria Caffaro di Brescia e, financo, non moltissimi anni fa, con dichiarato e vergognoso disprezzo per le vite umane come, tanto per fare solo un esempio, la *strage di Portella della Ginestra* del primo maggio

1947, solo pochi mesi fa un operaio sindacalista è stato ucciso da un autocarro durante una manifestazione *[* Scrive, infatti, il quotidiano Repubblica del 19 giugno 2021: *"Adil, Adil", intonavano ieri davanti alla prefettura di Novara i lavoratori chiedendo giustizia per Adil Belakhdim, il coordinatore sindacale SiCobas ucciso da un camion frigo che lo ha travolto durante un picchetto nel piazzale dei magazzini Lidl di Biandrate. Il suo nome risuona anche oggi davanti a quei cancelli che da teatro di una battaglia sindacale, ieri, si sono trasformati nella scena di un crimine. Alessio Spaziano, 24 anni, l'autista che lo ha investito, è stato arrestato dai carabinieri di Novara che indagano insieme alla polizia, coordinati dalla procura, con l'accusa di omicidio stradale, fuga e resistenza a pubblico ufficiale perché nel cercare di farsi largo tra i lavoratori non ha ascoltato nemmeno l'alt di un agente della Digos.* E siamo proprio sicuri che la *'Ndrangheta* è estranea a questo fattaccio - aggiungo io - al pari della Mafia siciliana che fu protagonista della strage di Portella della Ginestra ? Siamo sicuri che lo Stato è desideroso di assumere un <u>atteggiamento forte</u> per tutelare la Democrazia ed il Diritto che nascono dal sangue di concittadini versato durante la Resistenza ? Siamo sicuri che la Politica sappia impiegare <u>la forza</u> per difenderci nei nostri diritti e per contrastare la delinquenza e la criminalità organizzata, anche quando queste si mettono al servizio o coabitano con potentati economici che non pare che abbiano mai letto l'articolo 41 della Costituzione Italiana ? E l'articolo 41 così recita "*L'iniziativa economica privata è libera. <u>Non può svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana.</u> La legge determina i programmi e i controlli opportuni perché l'attività economica pubblica e privata possa essere indirizzata e coordinata a fini sociali (cfr. art. <u>43</u>)".* Siamo proprio certi che il Sindacato, oggi come oggi, difende sempre i lavoratori e non è talvolta colluso con i " *Poteri Forti* ", che abbiamo visto già ingaggiare bande armate per arrestare il progresso dell'Italia, dalla strage di Piazza Fontana al delitto Moro e ancora con ulteriori azioni sovversive ed eversive ? Le chiacchiere siamo tutti buoni a farle ma le " *Stragi di Stato* " restano ancora in buona parte impunite. E dove va la gloriosa Magistratura Italiana che perfino Benito Mussolini si trovò spesso contraria o meglio non gli dava cieca fiducia perché molto autorevole, e per perseguitare i suoi oppositori fu costretto a ricorrere ai " *Tribunali Speciali* " ? I lauti stipendi che lo Stato ha pattuito con i Magistrati avevano ed hanno il preciso scopo di tenerli lontani dalla corruzione. Infatti non può essere che un Magistrato viaggi in Seconda Classe o soggiorni in un albergo a due o tre stelle ed un boss della malavita viaggi in prima classe e soggiorni in un albergo a cinque stelle. E se retribuiamo bene i Magistrati esigiamo però che facciano il proprio dovere. Il sangue versato da Antonio Falcone, da Michele Borsellino, e dal Generale dell'Arma dei Carabinieri Carlo Alberto Dalla Chiesa, inviato dal Governo nella lotta contro la mafia in Sicilia e senza adeguata protezione né copertura politica (sangue versato anche da tanti altri Magistrati e da tutori dell'ordine), da Piersanti Mattarella, presidente della Regione Sicilia, e da tanti altri uomini politici, esige che la

Magistratura vada a fondo e sia rigorosa e severa contro chi commette reati gravi anche contro il progresso del Paese ed abbia in spregio la salute dei lavoratori perfino ricorrendo ad azioni come quella sopra citata che hanno sapore *'ndranghetista* ! Se il *delitto Matteotti* non fosse restato impunito, forse, ci saremmo risparmiati di essere stati coinvolti in una guerra di aggressione, alleati della Germania nazista. Infatti il mandante del delitto sarebbe stato considerato politicamente finito. Ma, con la Monarchia di allora, la Magistratura non ebbe le garanzie che ha oggi, garanzie che perderà a danno di tutti noi se non cessrerà, in alcune sue frange, di calpestare il diritto e di tenersi ben lontana da fenomeni di corruzione e di affossamento di indagini importanti, magari fatte dall'Anticorruzione Nazionale e poi consegnate alla Magistratura Contabile e Penale e, certamente, non con lo scopo di farle perdere nella nebbia ma per portarle a conclusione. Soprattutto quando questi episodi di corruzione si inseriscono in istituzoni che si occupano di problemi, comunque, di salute dei cittadini. Né un Ministro di Grazia e Giustizia, che ritenne di considerare un terrorista come personaggio politico e lo riaccompagnò in aereo in Italia, rese un bel servizio all'Italia ed a tutti noi: noi che crediamo nella **Democrazia** e **nel Diritto** e certamente anche nella **Forza dello Stato,** attraverso cui si devono difendere la Democrazia ed il Diritto. La *strage di Portella della Ginestra* diventi un simbolo della lotta contro tutte le organizzazioni criminali e mafiose che sono contro i lavoratori ed il progresso, al pari di quanto – e giustamente – ogni anno ci inchiniamo di fronte ai Martiri delle Fosse Ardeatine. Il delitto Moro venga sempre rievocato come un danno immenso, tragicamente immenso, per le sue conseguenze politiche e di perdita assoluta di fiducia nelle istituzioni per l'arresto, ormai non facilmente emendabile, del progresso economico, sociale ed etico del nostro Paese. Tutti i reati minori, o meglio commessi a danno di persone meno importanti e note degli *eroi nazionali* citati sopra, sono anche una conseguenza della **debolezza dello Stato**, incapace spesso di usare **la Forza** contro chi si schiera contro lo Stato ed il progresso economico e sociale sancito dalla nostra Costituzione. Clemenza sia nei confronti di chi deve ottenere clemenza secondo le Leggi dello Stato ed estremo rigore sia contro chi merita, per l'efferatezza del proprio reato, solo duro rigore. Che gli Avvocati facciano, certamente, il loro dovere professionale. Ma che i Magistrati facciano bene il loro lavoro, essendo retribuiti, anche bene, per fare bene il loro lavoro. Gli avvocati vengono pagati anche dai boss delinquenti e mafiosi. I Magistrati vengono pagati da tutti noi cittadini. **Lo tengano bene a mente**].

" *La corruzione spuzza* " ha detto Papa Francesco. " *Solidarnosh* " diceva Giovanni Paolo Secondo, per ricordarci di essere solidali, prescindendo da conflitti di interesse politico ed economico che iniziano a manifestarsi con la loro più grande disonestà, arroganza e prepotenza già nelle microaggregazioni sociali: nei

condominii, perfino nel parentado (dove in entrambi i casi un vero ladro può essere ritenuto “ *persona per bene* “), nel mondo del lavoro, nei *falsi amici*, per arrivare in alto nello spietato mondo dell’Alta Finanza, della Politica (che molto spesso è “ *non politica* “). Questa strana storia è comparsa su Facebook del 19 luglio del 2021 ed insegna che talvolta (forse più spesso di quanto non si creda) gli animali sono migliori di noi umani. *E così le oche, come tanti altri volatili, sono animali monogami e, quando trovano il partner giusto non ne vogliono proprio sapere di separarsi da questo. Ed è proprio ciò che ha dimostrato la compagna di Arnold, un esemplare maschio di oca del Canada che era stato prelevato per essere sottoposto ad un intervento chirurgico ad una zampa presso l’ospedale veterinario Cape Wildlife Center, nel Massachutts. I veterinari della struttura avevano notato che Arnold zoppicava ed hanno poi scoperto che aveva ben due fratture, così hanno deciso di operarlo. Ma, mentre lo sedavano prima dell’intervento, i veterinari sono rimasti stupiti nel vedere la sua compagna davanti alla porta della clinica. “ Abbiamo sentito bussare alla porta della clinica. – raccontano su Facebook dal Cape Wildlife Center – Ci siamo voltati ed abbiamo visto la sua compagna nella veranda, che stava tentando di entrare nella nostra clinica ! In qualche modo lei lo aveva localizzato ed era agitata perché non riusciva ad entrare. E’ rimasta lì durante tutta l’operazione, guardandoci lavorare, senza mai muoversi dall’uscio. Fortunatamente l’operazione è andata per il meglio e lo staff ha deciso di piazzare Arold vicino alla soglia della clinica in modo da poter restare accanto alla sua compagna ed entrambi sembravano moltro più sereni grazie alla presenza dell’altro.*

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Questo Sedicesimo Capitolo costituiva, in origine, la terza parte del precedente Quindicesimo Capitolo. Poi, in considerazione del fatto che ne venivano fuori troppe pagine, che rendevano anche il file molto *pesante,* si è deciso di organizzare i concetti qui riportati in un nuovo Capitolo. Infatti la messe di importanti informazioni, desunte dalla letteratura e dalla normativa, di cui poi queste ne costituiscono solo una minima parte, era tutta importante e copiosa e non si è ritenuto di tagliare alcune parti che, di fondamentale utilità, erano indispensabili per la comprensione dell’argomento trattato.

In questo Sedicesimo Capitolo, oltre che affrontare l'argomento sulla Normativa dell'Assicurazione obbligatoria delle patologie, anche neoplastiche, da radiazioni ultraviolette naturali (solari) ed artificiali e da radiazioni infrarosse, ho anche affrontato il tema dello studio del nesso causale delle neoplasie causate da questa tipologia di radiazioni. E, nel fare questo, ho proceduto ad un aggiornamento dello studio del nesso causale laddove i fenomeni naturali, come lo svolgersi della vita biologica, la comparsa di mutazioni, l'insorgenza di tumori, etc., derivano da fenomeni che assumono ruolo causale – e quindi sono causati – ma, nello stesso tempo, il processo di causazione è intercalato da fenomeni casuali, che rispondono a leggi di tipo statistico e probabilistico. Ed allora ecco un affondo sulla Teoria del Caso, sulla Teoria del Caos, sulla Teoria delle Catastrofi e sulla Teoria della Meccanica Quantistica. Ma i fenomeni casuali, caotici, catastrfofici e quantistici non escludono affatto l'intervento di fenomeni causali, in quanto, ad esempio, una mutazione genetica, una modifica epigenetica possono derivare sia dai fenomeni sottesi alle sopraelencate Teorie, sia essere causati da un evento ambientale esterno (di attività lavorativa, dell'ambiente di vita, di abitudini alimentari, di stile di vita). E dove anche i fattori genetici, epigenetici si inseriscono in un mixer di altri fenomeni causali e casuali tra cui quelli enunciati in precedenza. Ancora una volta *Genoma* ed *Esposoma* si incontrano.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Prima di procedere, è necessario ricordare quanto segue e che costituisce parte del " *patrimonio genetico*", ovverosia del DNA, della Medicina Legale Previdenziale).

Dalla rassegna degli studi epidemiologici che è stata riportata nel Quindicesimo Capitolo possono, come si è già visto nei Capitoli precedenti a proposito dei carcinogeni chimici e radioattivi, emergere dati non sempre concordanti. Ma le anomalie sono fenomeni comuni nella scienza. Anche in laboratorio non si danno due esperimenti esattamente identici. Eppure, affinando metodi e condividendo

strumenti e tecnologie, gli scienziati sono ampiamente capaci di riprodurre le osservazioni e le scoperte dell'uno o dell'altro, fino a giungere ad un parere concorde sulla correttezza di questa o di quella interpretazione di un dato fenomeno. Così scaturisce la conoscenza, così si arriva ad adottare un determinato paradigma. Tuttavia, nella scienza, ed a maggior ragione nella Biologia, la certezza assoluta raramente esiste. I paradigmi vengono costantemente affinati sulla base di nuove osservazioni e, se le anomalie sono parecchie, possono minare la fiducia nel paradigma che potrebbe essere soppiantato da uno nuovo. Gli scienziati e gli uomini di scienza accolgono con favore le anomalie e l'incertezza, poiché vi scorgono la strada per l'avanzamento del sapere scientifico. Poi, circa le indagini epidemiologiche che si basano su dati statistici, scriveva Richard F.Feynman " *Chiunque faccia della statistica sa bene quanto sia importante la scelta di un campione attendibile. L'indagine statistica è una cosa scientificamente fondata, a patto di farla sul serio ".* Riguardo poi al carattere dei ricercatori che operano nell'interesse e per conto di aziende private e che sono anche chiamati dalle Istituzioni Nazionali ed Internazionali a pronunciarsi sulla pericolosità di un agente chimico e di un agente fisico, è difficile credere che legami personali stretti e remunerativi con le aziende non inficino in alcun modo, a favore dell'industria, la ricerca. Le relative aziende non si limitano, certamente, a controllare nel dettaglio il modo in cui vengono condotte alcune indagini epidemiologiche, ma, in aggiunta cercano anche di conquistare il cuore e la mente dei ricercatori. Questo concetto è già stato espresso da Lorenzo Tomatis, Direttore della IARC per quasi dieci anni. Circa questo tema, in circostanze analoghe, e cioè della ricerca in ambito infettivologico, scrive E. Bucci nel suo libro " *Cattivi scienziati. La pandemia della malascienza* " (ADD Editore, Torino, 2020): " *Come dicevamo, a interessarci non sono tanto le conseguenze dei singoli casi di frode (o degli imbroglioni d'eccezione di cui abbiamo già parlato), quanto le conseguenze globali: innanzitutto della possibilità di avere una fonte attendibile di dati per prendere decisioni di ogni tipo, poi la perdita di fiducia dei ricercatori nei propri pari, quindi la perdita di fiducia del pubblico ed infine il danno economico che complessivamente ne consegue ".* Né le pubblicazioni scientifiche e le indagini epidemiologiche poi devono far venire meno nel medico la consapevolezza che ogni paziente ha sue proprie caratteristiche individuali (assetto costituzionale e genetico, stile di vita, abitudini alimentari, attività del tempo libero e di svago, ambiente di lavoro) che lo rendono un *" soggetto irripetibile ".* Per dirla come Rodolfo Sbrojavacca*: " Ogni volta che si siede di fronte ad un paziente, un medico si siede di fatto di fronte ad una popolazione di uno".* Su un tema analogo, qual è quello della ricerca farmaceutica, scrive Daniele Coen nel suo libro " *L'arte della probabilità. Certezze ed incertezze della medicina*" Raffaello Cortina Editore. Milano. 2021: " *Negli studi sponsorizzati dall'industria, infatti, i dati raccolti diventano proprietà della stessa, che decide in autonomia come*

analizzarli e soprattutto se pubblicarli oppure no ". Si tratta del " *bias di pubblicazione* " che può interferire anche con meta–analisi successive. " *Vero è che, con il passare dei secoli* – scriveva Denis Diderot -*, aumenterà il numero dei libri, al punto che possiamo prevedere un tempo in cui imparare dai libri sarà difficile come studiare l'universo* ". Le varie Associazioni Mediche, pertanto, hanno elaborato Linee Guida – e in Italia il fenomeno è stato aggravato dalla Legge n. 24 dell'8 marzo 2017 – Legge Gelli (articolo 6 " *Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge, ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche cliniche- assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alla specificità del caso concreto* ". Se le linee guida, in alcuni casi, potrebbero non garantire la loro chiarezza e trasparenza, a causa di quei legami che possono esserci tra Industria e ricercatori, di cui si è scritto sopra, riportandosi anche al pensiero di Lorenzo Tomatis, tutto crolla come un castello di sabbia a danno, di solito, del lavoratore, quando si tratta di Linee Guida che riguardano il rischio professionale: tema che poi diventa molto grave quando la valutazione del rischio riguarda gli agenti cancerogeni (chimici, fisici, di farmaci chemioterapici, biologici). Se poi il Medico Valutatore Previdenziale in fase di definizione di una malattia professionale (e nello specifico di un tumore professionale) applica eventuali Linee Guida con la finalità di tutelarsi dal già ricordato articolo *castigamatti* (articolo 9 del D.lvo n. 38 /2000) e non già come indicazione di carattere generale, da approfondire con più ampia consultazione delle pubblicazioni nazionali ed internazionali su riviste accreditate o di deduzioni di Enti di Ricerca e di valutazione dei rischi lavorativi, ecco che siamo nel campo della " *Medicina Legale difensiva* " quindi di non buona Medicina Legale Previdenziale. Ma attenzione: oltre le linee guida esistono anche le pubblicazioni scientifiche su riviste scientifiche accreditate, spesso di data successiva a quella di emanazione delle Linee Guida. Per la loro consultazione è esistito dal 1879 (grazie all'opera di Jhon Shaw Billings, direttore del Library of the Surgeon General's Office United States Army) e fino all'anno 2004 con il volume 45, l' Index Medicus (IM), una pubblicazione della National Library of Medicine (NLM) che ha indicizzato le principali riviste di medicina e di scienze biomediche, inizialmente solo statunitensi, quindi di tutto il mondo. Dal 2004 l'Index Medicus è stato sostituito dal database MEDLINE.

D'altra parte, l'Institute of Medicine (Stati Uniti) definisce le linee guida come raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo

sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali (mediche in generale, diagnostiche, terapeutiche) più appropriate in determinate situazioni cliniche. Certamente Le Linee Guida offrono il vantaggio al medico di evitare la lettura di una messe grandissima di articoli scientifici, talvolta di non agevole comprensione. Il lavoro di compilazione di Linee

Guida inizia con una revisione sistematica della letteratura rilevante disponibile, specificando la strategia di ricerca utilizzata per la identificazione degli studi. In genere si interrogano per parole chiave i grandi data base della letteratura medica escludendo, in base a criteri espliciti, gli studi la cui qualità metodologica non è ritenuta affidabile. Quando gli studi non esistono oppure sono inadeguati, si ricorre alla opinione degli esperti, che offrono raccomandazioni basate appunto sulla propria esperienza clinica, sostituendosi alla evidenza scientifica. Il Gruppo di Lavoro che deve emanare le linee guida deve esplicitare la forza delle evidenze e delle conseguenti raccomandazioni. Le prime linee guida concepite erano tali che le raccomandazioni erano lasciate alla scelta di termini più o meno prescrittivi ed al significato delle parole " *Si raccomanda* " che era più forte di " *Si consiglia* ", che, a sua volta era più autorevole di " *Potrebbe essere utile* ". Data una certa ambiguità di queste frasi, le Società Scientifiche hanno, quindi, cominciato ad elaborare strumenti più precisi per consentire a chiunque faccia uso di una linea guida di valutare quanto siano fondate le raccomandazioni proposte all'attenzione dei medici (Coen D.) (1). Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati i criteri SORT che possono essere utilizzati dai medici per valutare la forza delle raccomandazioni delle linee guida (tabella 1) (1) e, quindi, la qualità delle evidenze scientifiche delle linee guida (tabella 2) (2) .

La Medicina Legale, che è da considerare una scienza e non una materia del " *tutto possibile e dove è vero il tutto ed il contrario del tutto* ", è una disciplina scientifica

che coniuga la Biologia con il Diritto (al contraio di quello che ritengono i " *negazionisti* " delle " *work related diseases* ", che poi, spesso, si comportano da " *ultra-accettazionisti* ", magari a causa del conseguimento di indicibili " *vantaggi* "…). Le norme, l'interpretazione di queste ultime non possono mai essere però in contrasto

Tabella 1 Criteri proposti da SORT per indicare la forza delle raccomandazioni nelle linee guida.

Forza della raccomandazione	Definizione
A	Raccomandazione basata su di una evidenza uniforme e di buona qualità relativa a parametri rilevanti per i pazienti*
B	Raccomandazione basata su di una evidenza non uniforme o di limitata qualità relativa a parametri rilevanti per i pazienti*
C	Raccomandazione basata su consenso, pratica clinica corrente, opinione di esperti, parametri riferiti alla malattia** o studi osservazionali di diagnosi, terapia, prevenzione o screening

* Per parametri rilevanti per i pazienti si intendono: riduzione di morbilità, mortalità, sintomi, costi e/o miglioramento della qualità di vita.
** Per parametri riferiti alla malattia si intendono quelli che misurano risultati intermedi, fisiologici o surrogati che possono associarsi o non associarsi a un esito rilevante per i pazienti.

Tabella 2 Criteri proposti da SORT per indicare la qualità delle evidenze scientifiche nelle linee guida.

	Tipo e livello di evidenza degli studi		
Qualità degli studi	**Diagnosi**	**Trattamento/ Prevenzione/ Screening**	**Prognosi**
Livello 1 Evidenze di buona qualità e rilevanti per i pazienti	Regola decisionale validata	Revisione sistematica/ metanalisi di studi clinici randomizzati (RCT) coerenti tra loro	Revisione sistematica/ metanalisi di studi di coorte di buona qualità
	Revisione sistematica/ metanalisi di studi di qualità elevata	Singoli studi clinici randomizzati (RCT) di alta qualità+	Studio di coorte prospettivo con adeguato follow-up
	Studio diagnostico di coorte di alta qualità*	Studi tutto o nulla++	
Livello 2 Evidenze di qualità limitata, *rilevanti* per i pazienti	Regola decisionale non validata	Revisione sistematica/ metanalisi di studi clinici randomizzati (RCT) di *minore qualità* o con risultati non coerenti tra loro	Revisione sistematica/ metanalisi di studi di coorte di minore qualità o con risultati non coerenti tra loro
	Revisione sistematica/ metanalisi di studi di minore qualità o con risultati non coerenti tra loro	Studi clinici randomizzati di minore qualità+	Studi di coorte retrospettivi o prospettici con inadeguato follow-up
	Studi diagnostici di coorte di minore qualità o studi diagnostici caso-controllo*	Studi di coorte	Studi caso-controllo
		Studi caso-controllo	Serie di casi clinici
Livello 3 Altre evidenze	Linee guida di consenso, estrapolazione da ricerca di base, pratica clinica corrente, opinione di esperti, evidenza orientata alla malattia (su parametri fisiologici o surrogati) e serie di casi per studi di diagnosi, trattamento, screening o prevenzione		

* Studio diagnostico di coorte di alta qualità: adeguati numerosità e spettro clinico dei pazienti, disegno in cieco e standard di riferimento coerenti e ben definiti.
+ RCT di alta qualità: allocazione nascosta, se possibile in cieco o doppio cieco, analisi di tipo intention-to-treat, potere statistico adeguato, follow-up adeguato (almeno 80 per cento dei pazienti).
++ Uno studio tutto o nulla è uno studio dove il trattamento causa un cambiamento nell'outcome dei pazienti di tale entità da rendere non etico uno studio clinico, come è il caso degli antibiotici per la meningite o della chirurgia per l'appendicite.

con la Biologia. Il fondamento su cui si regge anche la Medicina Legale Previdenziale non può disattendere questo importante e fondamentale assioma. Non a caso le normative vengono predisposte in base alle conoscenze anche della Biologia e delle altre discipline complementari (chimica, biochimica, biologia molecolare, fisica, biofisica, medicina del lavoro, igiene industriale). Anche nel condurre un giudizio, il Magistrato, dove il campo di interesse è un problema di ordine medico, si fa coadiuvare, nell'accertamento del fatto, da un consulente tecnico medico (e, se del caso, di consulente esperto anche di altra discilina) e non decide, quindi, in modo avulso dalle leggi biologiche naturali. Nel caso di un fatto che non è spiegabile con il criterio di certezza si fa ricorso alla probabilità. Con l'eccezione, per le malattie professionali tabellate, del ricorso alla " *presunzione legale di origine* " di una malattia tabellata, secondo la volontà e l'intenzione del legislatore e del " Giudice delle Leggi " (la Corte Costituzionale), ove, però l'Istituto Assicuratore può dimostrare l'origine non professionale di una patologia tabellata, adottando un " *criterio di certezza* " e non di " *tipo probabilistico* ". E viceversa, ai fini della dimostrazione dell'origine professionale di una malattia denunciata come non tabellata, l'assicurato che deve dare dimostrazione del nesso causale (coadiuvato anche dall'Istituto Assicuratore, secondo quanto fu previsto al riguardo dall'accordo INAIL / Patronati del 2003) tra attività lavorativa e patologia denunciata come di natura professionale, può dare tale dimostrazione anche in virtù del criterio probabilistico (secondo un criterio di " *probabilità qualificata* ". La ripetizione di questi concetti ha come finalità l'abbandono del comportamento di creare inutile contenzioso e, contestualmente, nel " *tranquillizzare* " chi, dopo avere deciso tenuto conto del predetto assioma, nutre sempre dei dubbi, in quanto è la stessa disciplina, Medicina Legale Previdenziale, una scienza che, al pari delle altre discipline scientifiche, non può non fare sorgere, quasi sempre, dubbi e perplessità.

Occorre poi fare molta attenzione nel valutare la pericolosità di un agente tossico, di un agente cancerogeno sull'esame di soli studi epidemiologici trascurando gli

studi meccanisctici (meccanismo di azione dell'agente tossico e/o cancerogeno), gli studi sperimentali in vivo ed in vitro negli animali, gli studi sperimentali in vitro negli umani.Infatti, ogni qual volta nela ricerca medica si scopre un'alta correlazione tra un agente, un prodotto ed una malattia, le aziende che, oltretutto perderebbero profitti se i lavoratori e l'opinione pubblica si rendessero conto che tale lavorazione, tale prodotto o agente effettivamente provoca quella determinata malattia, quel tumore, utilizzano la frase " *la correlazione non è la causalità* " cercano spesso di nascondere la realtà. Infatti, poiché l'esistenza di una correlazione non implica sempre un rapporto di causa ed effetto, le aziende cercano di attenuare la conoscenza di una " *verità scomoda* " basandosi sul fatto che la semplice correlazione è un indicatore di una " *possibile causalità* ". Nella critica da farsi agli studi epidemiologici secondo un modello statistico è da annoverare il fatto che viene posta l'attenzione solo su una correlazione, ignorando spesso tutti gli altri dati ed analizzando solo quelli considerati come se non fosse stato considerato niente altro. Questo approccio, definito " double- clipping " è un metodo tutt'altro che oggettivo che l'industria tende ad applicare a proprio vantaggio. Senza contare il " *bias di informazione* " per cui le aziende tendono a far pubblicare dai loro consulenti solo gli studi scientifici da cui non emergono rischi circa le sostanze e i prodotti da loro messi sul mercato.

Una decisiva critica al comportamento poi di tenere conto solo degli studi epidemiologici: i risultati si hanno solo quando le persone si sono o ammalate o addirittura decedute a causa di tale o tale altro agente.

oooooooooooooooooooooooooooooooooo

Ai fini di fornire ai lettori un inquadramento di più ampio respiro della oncogenesi in rapporto alla Medicina Legale Previdenziale, ho inserito un aggiornamento circa due fondamentali argomenti:

1) la **complessità del " Fenomeno cancro** "

2) il **concorrere tra il caso e la causa.**

Esaminiamo i due punti:

1) la **complessità del " Fenomeno cancro** " nell'ambito della sintesi di due " punti di vista " differenti nell' affrontare l'oncogenesi: a) quello che viene definito da alcuni oncologi " *riduzionistico* " (TME) e che concentra tutta l'attenzione della Oncogenesi sulla patologia della cellula staminale; b) il punto di vista " *sistemico* " che considera l' oncogenesi come il risultato delle modifiche – in senso patologico - della gerarchia del sistema dell'organismo, dei tessuti, della cellula. Laddove il tessuto stromale della *nicchia staminale* influenza la cellula staminale ed, a sua volta, è da essa condizionato. In effetti, in accordo con l'autrice del libro, di cui raccomando la lettura " *Il cancro come questione. Modelli interpretativi e presupposti episemologici* " (Marta Bertolaso, 2012) (2), che ha rappresentato in modo molto chiaro il dualismo delle due Teorie, ritengo che è dall'incontro dei due approcci (cellulare e sistemico) che si può meglio inquadrare il fenomeno della estrema complessità del " Fenomeno cancro ". Ed al riguardo è stata mia premura raccogliere articoli scientifici autorevoli che, in base a risultati della ricerca, danno credito a questo assunto. Gli studi di biologia molecolare, estesi ad un campo di indagine che va oltre il biochimismo della singola cellula, del suo DNA, e che si estende allo stroma sia della " *nicchia staminale* ", sia allo stroma del tessuto infiltrato localmente dalla cellula *trasformata* in senso maligno, sia del tessuto metastatizzato, integra e non contraddice affatto i meccanismi di cancerogenesi già individuati dai biologi molecolari. Il microambiente dove è collocata la " *nicchia* " della cellula staminale può indurre in questa stimoli " *trasformanti* " e " *proliferativi* ", al pari di come le cellule iniziate possono indurre fenomeni *trasformanti* nello stroma. I tumori non sono composti solo da cellule tumorali; invece, sono

"*ecosistemi*" complessi che comprendono molti tipi di cellule e fattori non cellulari. Lo stroma tumorale è una componente critica del microambiente tumorale, in cui ha ruoli cruciali nell'iniziazione, nella progressione e nella metastasi del tumore. La maggior parte delle terapie antitumorali colpiscono specificamente le cellule tumorali, ma lo stroma tumorale può promuovere la resistenza delle cellule tumorali a tali terapie, portando infine ad evoluzioni fatali. Pertanto, le nuove strategie di trattamento dovrebbero combinare agenti antitumorali e antistromali.

Come componente critico della TME, infatti, lo stroma tumorale ha un profondo effetto su molti segni distintivi del cancro. Lo stroma comprende un componente cellulare e il tessuto connettivo non cellulare che supporta i tessuti funzionali. Sebbene questo paradigma richieda decenni per essere accettato, lo stroma ha dimostrato di avere ruoli cruciali nella tumorigenesi, nella progressione del cancro, nelle metastasi e nella resistenza alla terapia. Questi effetti sono raggiunti attraverso le proprietà intrinseche dello stroma e attraverso ulteriori proprietà di promozione del tumore acquisite come parte di una risposta adattativa all'intervento terapeutico. La combinazione di mutazioni autonome della cellula tumorale (e di altre alterazioni), accoppiata con le modifiche allo stroma tumorale, determina la tumorigenesi.

Quindi, Marta Bertolaso (2) scrive: " *Ormai è dalla fine degli anni Novanta che vennero scoperti i meccanismi, ad esempio, di angiogenesi tumorale (laddove i nuovi vasi sanguigni, indotti dalle cellule tumorali, favoriscono il loro sostentamento). D'altra parte, prove sempre più ampie indicano la capacità dei tumori primari di indurre cambiamenti iniziali del microambiente locale in organi distanti, creando una nicchia favorevole alla circolazione delle cellule carcinomatose. Il deposito di componenti di matrice avviene precedentemente all'afflusso di cellule metastatiche; se ne evince un ruolo chiave svolto dal microambiente nella formazione delle metastasi. Infatti, Il compartimento cellulare non comprende solo cellule tumorali, ma anche cellule endoteliali ematiche e linfatiche, periciti, cellule muscolari lisce, fibroblasti, cellule immunitarie e infiammatorie, accanto ad una piccola sottopopolazione di cellule staminali carcinomatose. Se si fa l'esempio della*

emopoiesi, si può vedere che il suo funzionamento corretto comporta la integrità della cellula staminale ematica ma anche dello stroma. Il processo sequenziale attraverso il quale una popolazione di cellule staminali dà origine a tutte le filiere differenziative ematiche viene denominato emopoiesi. Le cellule staminali emopoietiche (HSC) sono funzionalmente definite come cellule in grado di ricostituire l'emopoiesi se trapiantate in un soggetto irradiato e si caratterizzano principalmente per la capacità di auto-rinnovamento e di multipotenzialità. Successivamente sottoposte ad una serie di "decisioni" differenziative, esse perdono progressivamente la loro capacità "multipotente", replicandosi o differenziandosi in un progenitore linfoide comune (CLP) o in un progenitore mieloide comune (CMP). Queste cellule danno poi origine a progenitori differenziati in cellule B (BCP), cellule NK (NKP), cellule T (TCP), granulociti (GP), monociti (MP), eritrociti (EP), e megacariociti (MkP). Tale percorso deve essere altamente efficiente, ma al contempo plastico e regolato, in funzione dei cambiamenti dello stato di omeostasi dell'organismo. L'induzione ed il mantenimento di un'organizzazione gerarchica di popolazioni emopoietiche nel midollo osseo è assicurata dall'esistenza di "nicchie stromali" funzionali al sostegno delle quote emopoietiche staminali e differenziate. Tali nicchie, la nicchia osteoblastica o endosteale e la niccha vascolare, sono caratterizzate da una diversa localizzazione topografica nel contesto del parenchima midollare e da una distinta composizione cellulare: la prima è associata alle trabecole ossee e composta principalmente da elementi staminali mesenchimali, fibroblasti endosteali ed osteoblasti; la seconda, localizzata negli spazi inter-trabecolari del midollo, è ricca in elementi endoteliali ed avventiziali reticolari. La distinta compartimentalizzazione e composizione cellulare delle due nicchie assicura funzioni differenti, la nicchia osteoblastica deputata al mantenimento delle cellule staminali emopoietiche in uno stato di quiescenza che ne favorisca l'auto-rinnovamento e la nicchia vascolare impegnata nel sostegno alla differenziazione ed immissione in circolo della progenie emopoietica . L'emopoiesi, pertanto, è strettamente correlata alle caratteristiche del microambiente midollare in cui le

cellule staminali si sviluppano e dipende dal mantenimento dei normali gradienti di fattori strutturali (matrice extracellulare e proteine matricellulari), chemiotattici (es. CXCL12/CXCR4) e di adesione (es. E- e P-Selectine). L'elevata plasticità funzionale del comparto emopoietico è quindi associata ad una analoga plasticità delle nicchie stromali, capaci di adattare struttura e rapporti in funzione delle esigenze di output emopoietico. Il midollo emopoietico, come sistema, subisce l'influenza di distretti "lontani" in cui avviene la produzione di citochine attive sull'emopoiesi in risposta a stimoli. Questi fattori solubili, legandosi a specifici recettori, sono in grado di influenzare la capacità di espansione e differenziazione delle HSCs. La normale emopoiesi, coinvolgendo gli organi linfoidi secondari e le mucose, immette in circolo popolazioni diversificate, implicate nella risposta adattativa e innata. Durante la risposta ad un'infezione sistemica l'emopoiesi precoce viene riadattata per fornire risposte efficaci all'incrementato bisogno di cellule immunitarie; si tratta di un meccanismo di regolazione "a lunga distanza" dalla periferia al midollo osseo definito mielopoiesi di emergenza. Il primo passo cruciale coinvolge il rilevamento e il riconoscimento di segnali di pericolo che si realizza attraverso i recettori di riconoscimento specializzati (PRR), i quali rilevano patterns molecolari associati ai patogeni (PAMPs) e patterns molecolari associati al danno (DAMPs). Il concetto classico di induzione della mielopoiesi di emergenza presuppone che l'attivazione dei PRRs inneschi una cascata di eventi di segnalazione, che porti al rilascio di citochine infiammatorie e di chemochine. Ciò conduce all'attivazione divisionale, alla proliferazione, alla differenziazione e migrazione di staminali emopoietiche ed effettrici mieloidi, tutte finalizzate a un'efficiente risposta immunitaria contro l'infezione e ad un veloce ristabilimento dell'omeostasi ematopoietica. L'espressione di una varietà di citochine e PRR sulle HSCs suggerisce un loro ruolo attivo sulla modulazione dell' emopoiesi precoce durante infezioni e infiammazioni sistemiche. In particolar modo la differenziazione mieloide si correla ad un aumento di citochine quali: - Fattori stimolanti la crescita di granulociti (G-CSF), di macrofagi (M-CSF) e di granulociti-macrofagi (GM-CSF) - Citochine emopoietiche quali, SCF, IL-3, IL-6 e Flt3

ligand. È stato dimostrato che, nel corso di infezioni sistemiche, tali citochine vengono rilasciate, raggiungendo concentrazioni sieriche fino a cento volte sopra i livelli di normalità mostrando un ruolo chiave nella risposta mieloide. Sembra quindi ragionevole supporre che, anche in vivo, in particolare durante l'infezione, quando citochine, induttrici di cellule mieloidi, sono altamente elevate, staminali progenitrici non-committed vengono selettivamente istruite a differenziarsi in cellule della linea mielo-monocitica, con conseguente mielopoiesi d'emergenza. Un meccanismo complementare per assicurare la produzione ematopoietica rafforzata prevede che, durante le infezioni, la secrezione di citochine infiammatorie (IL-1, IL-3, IL6, G-CSF, GM-CSF) riduca l'espressione dei fattori di crescita e di ritenzione per la linfopoiesi e quindi mobiliti i linfociti dal midollo osseo agli organi linfoidi periferici secondari, lasciando spazio libero nel midollo che possa agevolare la mielopoiesi. L'adattamento della funzione emopoietica del midollo osseo, che porti alla preferenziale selezione di specifiche popolazioni mieloidi, non è funzione esclusiva delle risposte ad infezioni. La rigenerazione tissutale a seguito di un insulto prodotto da una generica noxa condivide con l'emopoiesi da stress propria delle infezioni la richiesta di popolazioni mieloidi specializzate quali macrofagi con funzione regolatoria (M2), granulociti neutrofili e mastociti che contribuiscano al riparo ed al rimodellamento tissutale mediante la sintesi di fattori attivi sugli elementi epiteliali e/o mesenchimali (es. IL10, TGFb, IL33, IL23, VEGFs, PDGFs). La trasformazione neoplastica può essere considerata a pieno titolo un'alterazione permanente dell'omeostasi di un tessuto, una ferita che non guarisce, in risposta alla quale è ragionevole identificare un tentativo di adattamento dell'emopoiesi. Il cancro è associato ad una disfunzione immunitaria contraddistinta dalla presenza di fattori pro-infiammatori ed immunosoppressivi che contribuiscono alla crescita tumorale e alla sua progressione. Le cellule neoplastiche, mediante un'attiva interazione con gli elementi stromali viciniori, rilasciano fattori solubili che inducono l'espansione di cellule ad attività tollerogenica che, richiamate nel sito tumorale, esercitano una funzione inibitoria nei confronti delle potenziali risposte anti-tumorali. Le principali

cellule implicate nel mantenimento della tolleranza immunitaria sono: 1) cellule T regolatorie (Treg), che rappresentano i mediatori principali del mantenimento della tolleranza immunitaria ed agiscono sopprimendo una grande varietà di risposte immunitarie sia fisiologiche che patologiche contro antigeni self e non self; 2) cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC) che inibiscono potentemente l'immunità antitumorale innata e adattativa mediata dai linfociti T; 3) macrofagi associati al tumore (TAM) giocano un ruolo importante nella crescita del tumore, progressione e metastasi e possono rilasciare sostanze pro-tumorali che consentono l' angiogenesi e il rimodellamento tissutale; 4) cellule dendritiche associate al tumore (tDCS) mediano la soppressione immunitaria; 5) neutrofili associati al tumore (TAN) con polarizzazione funzionale N2 (pro tumorale), che anch'essi supportano la progressione tumorale, promuovendo l'angiogenesi, l'invasione, metastasi e immunosoppressione. Le neoplasie sfruttano questi elementi del sistema immunitario innato e adattativo creando perturbazioni significative nel processo di mielopoiesi. Tuttavia, i meccanismi attraverso i quali un clone neoplastico nascente sia in grado di fornire segnali al midollo osseo per istruirne un'emopoiesi complice dello sviluppo neoplastico non sono ad oggi conosciuti. La progressione del tumore metastatico, una sequenza graduale di eventi tra cui invasione locale, intravasazione, sopravvivenza nella circolazione, stravaso e colonizzazione, è responsabile del 90% della mortalità associata al cancro. In questo processo, le cellule tumorali con la capacità di inizio e ripopolamento del tumore, cioè le cellule staminali tumorali (CSC), si staccano dal tumore primitivo e colonizzano gli stessi o diversi organi (cioè formano metastasi locali o distanti). Negli ultimi anni, la diffusione del tumore metastatico è stata vista come un processo che implica un'interazione dinamica tra le cellule tumorali e il loro microambiente non maligno. Sulla base di ciò, il successo della formazione di metastasi dipende non solo dalla deregolazione genetica / epigenetica delle cellule tumorali che garantisce un vantaggio di sopravvivenza (analogo all'evoluzione darwiniana), ma anche dal supporto del microambiente stromale adiacente al

tumore, spesso chiamato "nicchia". I regolatori solubili e vescicolari delle cellule tumorali CSC e non-staminali (cioè bulk) possono influenzare la nicchia in vari modi, inclusa la modulazione dell'angiogenesi ed esercitare una vasta gamma di effetti con cui perturbano le funzioni del sistema immunitario. Inoltre, i regolatori secreti dal tumore trasformano le normali cellule stromali in fibroblasti associati al cancro (CAF), che possono supportare le cellule tumorali, incluso lo sviluppo di proprietà simili a staminali e resistenza alla terapia. Infatti, è ben noto il contributo attivo delle cellule stromali tumore-associate nella progressione tumorale. Numerosi studi in colture cellulari e in modelli di xenotrapianto hanno infatti fornito evidenza che le MSCs sono reclutate nel sito tumorale, così come accade durante i processi di guarigione delle ferite e di sviluppo di cicatrice. L'interazione paracrina tra cellule stromali ed epiteliali promuove la proliferazione, la capacità invasiva, la tumorigenicità e il potenziale metastatico di cellule tumorali o epiteliali. I meccanismi responsabili di questi fenomeni rimangono però in gran parte da chiarire. In modo simile alle MSCs, anche i fibroblasti carcinoma-associati (CAFs o tumore-associati TAFs), attraverso la secrezione di fattori di crescita e chemochine, inducono un'alterazione della matrice extracellulare (ECM) e forniscono ulteriori segnali oncogenici tali da favorire la proliferazione e l'invasione delle cellule tumorali. Le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare sono fondamentali durante l'oncogenesi: la caratterizzazione delle proteine associate alla trasformazione maligna è essenziale per comprenderne i meccanismi e per individuare potenziali target per la scoperta precoce del tumore. Cambiamenti nelle interazioni cellula-cellula e cellula-matrice possono dar luogo a segnali di allarme che hanno effetto sull'espressione genica e sui comportamenti delle cellule tumorali, come proliferazione, sopravvivenza, differenziamento e motilità. Nel cancro, il cambiamento stromale sul fronte invasivo è riconosciuto come una "risposta desmoplastica", che può fornire un impatto significativo sulla proliferazione e l'invasività delle cellule tumorali. I fibroblasti associati al cancro (CAF), che consistono in fibroblasti e miofibroblasti, costruiscono un'interazione cancro-

stromale attraverso due meccanismi distinti, il percorso efferente e il percorso afferente. Nel percorso efferente, sono stati trovati vari mediatori autocrini e paracrini, tra cui fattori di crescita, citochine e interleuchine. In particolare, la trasformazione del fattore di crescita β promuove fortemente non solo la chemiotassi dei CAF, ma anche la conversione delle lesioni non invasive in invasive. Inoltre, diversi fattori, che coinvolgono il fattore di crescita dei cheratinociti, il fattore di crescita degli epatociti e l'interleuchina-1 β, sono stati documentati come importanti mediatori che attivano la segnalazione paracrina o autocrina tra cellule SGC e CAF, tutte risultanti nella promozione della crescita e della progressione del tumore. Nel percorso afferente, a sua volta, l'interazione diretta tra cellule tumorali e CAF innesca vari percorsi di segnalazione intracellulare; ad esempio, si ritiene che la molecola di adesione cellulare N-caderina abbia un ruolo importante nella regolazione di molte risposte intracellulari che attivano la motilità e l'invasività delle cellule tumorali. Pertanto, il microambiente per l'accelerazione dell'invasione e della progressione delle cellule tumorali è composto in modo complesso con interazioni con i CAF “.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Se lo studio della embriogenesi, dove il fenomeno macroscopico è integrato oggi da più approfondite conoscenze di biologia molecolare (tra cui: migrazione delle cellule, induzione alla differenziazione cellulare della cellula staminale per induzione di espressività di geni anche da parte della zona dove la cellula staminale è migrata, apoptosi cellulare), ci presenta sotto gli occhi la esistenza di un “ *Progetto di vita* “ mirato alla formazione di un nuovo organismo vivente, si deve ritenere che per attuare questo “ *Progetto di vita* “, il Padre Eterno si sia servito di un “ Direttore di orchestra “ che accende e spegne i singoli geni per favorire la loro “ *espressione* “ o altrimenti *addormentarne* la loro “ *espressione* “.[E del resto ha detto Papa

Francesco: “ *Il mondo della scienza, che in passato ha assunto posizioni di autonomia e di autosufficienza, con atteggiamenti di sfiducia nei confronti dei valori spirituali e religiosi, oggi invece sembra aver preso maggiore coscienza della sempre più complessa realtà del mondo e dell’ essere umano “. Ed ancora: “ La bella sicurezza della torre d’ avorio dei primi tempi moderni ha lasciato il posto, in molti, a una salutare inquietudine, per cui lo scienziato di oggi si apre più facilmente ai valori religiosi e intravede, al di là delle acquisizioni della scienza, la ricchezza del mondo spirituale dei popoli e la luce della trascendenza divina “.* Pur consapevoli del fatto che la proprietà delle molecole viventi è coordinare, come nella embriogenesi, le diverse attività di cellule, geni, movimenti delle molecole, gli stati di aggregazione, pur consapevoli del fatto che il Direttore di orchestra agisce mediante meccanismi biochimici, che cosa è che dà loro questa proprietà “ *vitale* “ ? Quanto dedotto dalla biologia molecolare non fornisce spiegazione esaustiva alla domanda. Ma a noi uomini stà il dovere e non solo il diritto di conoscere laddove, però, le conoscenze non vanno utilizzate contro l’Umanità ma a favore della Umanità].

2) Per il **concorrere tra il caso e la causa** nel determinismo di un tumore, ancora una volta insisto nel rivolgere a me stesso e nel fornire ai lettori alcuni quesiti non sempre chiari: a) del perché, anche in assenza di una causa apparente sia essa genetica o ambientale, si può sviluppare una neoplasia; b) del perché in alcune condizioni (come nel caso dei tumori da esposizione a cloruro di vinile nello stabilimento Enichmont di Porto Marghera, a Casale Monferrato per l’inquinamento ambientale ed aziendale da asbesto nell’azienda Eternit), non tutta la popolazione generale e lavorativa ha contratto neoplasie (o malattie asbestosiche) ed, in alcuni casi, invece persone senz’altro meno esposte dei soggetti interessati (mogli di operai che si occupavano della pulitura e lavaggio dei soggetti esposti ad asbesto) hanno contratto patologie asbesto correlate. Certamente al riguardo esiste una *predisposizione individuale.* Ma anche il caso fortuito può intervenire nel biochimismo cellulare, laddove le molecole non seguono nel muoversi nel

microambiente un moto prevedibile e ripetitivo come accade in una pendola. Pertanto, ho fatto ricorso ad alcune Teorie che spiegano come si possono svolgere i fenomeni della natura: *Teoria del Caso, Teoria del Caos, Teoria delle Catastrofi, Meccanica Quantistica.* A questo ultimo riguardo nessuno si meravigli perché esiste oggi un particolare settore della Biologia, la *Biologia dei Quanti*, nell'ambito della quale i ricercatori biologi e fisici stanno verificando se alterazioni e modifiche del micromondo sub-atomico possono determinare conseguenze anche a livello micromolecolare e macromolecolare. Ci ho tenuto a rappresentare, a questo riguardo, in modo esaustivo quanto dedotto al punto 1 (**complessità del " Fenomeno cancro "**) ai fini di non cadere in una interpretazione dell'oncogenesi, che poi diventerebbe non solo di tipo " *riduzionistico* " ma " *ultrariduzionistico* ", nell'enfatizzare, in modo non opportuno, la casualità che anche deriva dalla interpretazione di alcuni " *fenomeni quantici* ". Le deduzioni che possono essere fatte, che cioè l'oncogenesi è costituita da fenomeni anche casuali, non esclude nel modo più assoluto che nei suoi meccanismi biomolecolari possano intervenire elementi causali, di cui ci stiamo occupando, ormai, dal Capitolo Settimo. Se perché si sviluppi un cancro gli oncologi, ormai, da oltre un trentennio, parlano della necessità di almeno sei – sette mutazioni, che in parte possono essere integrate da fattori epigenetici (desilenziamento di un oncogène e da silenziamento di geni oncosoppressori), come ormai appare acclarato da almeno un ventennio, anche lo stroma formato dalle cellule neoplastiche e quello della " *nicchia staminale* ", hanno la loro importanza. Spero che nessuno che legge faccia equivoci interpretativi. Infatti il mio riferimento alla " *Teoria dei Quanti* ", tenuto anche conto che la nuova scienza " *Biologia Quantistica* ", ai suoi albori, non ha dedotto considerazioni certe applicabili all'Oncologia ma solo " Modelli sperimentali " neppure numerosi, non costituisce da parte mia il tentativo (che apparirebbe " *goffo* ") di spostare l'attenzione della Oncogenesi dalle strutture cellulari ' *macroscopiche* ' (DNA, proteine), e fenomeni correlati, quindi, comprensive delle disfunzioni della cellula staminale ed al suo microambiente, alle strutture

particellari sub –atomiche. Il riferimento da me fatto, oltre che avento lo scopo di dare informazione che, comunque, si stanno effettuando ricerche da parte della Biologia e della Fisica, anche in questo ambito della Biofisica, è stato da me effettuato per meglio spiegare che, se i movimenti della materia sono anche " *casuali* ", ci possono essere tra le cause del cancro, ed anche di alcune tappe della sua formazione " *multistage* ", alcune fasi che sono " *casuali ".* La *Teoria del Caso, la Teoria del Caos, la Teoria delle Catastrofi, la Meccanica Quantistica* costituiscono un ulteriore apporto scientifico utile a fornire una spiegazione plausibile di alcune incongruenze che derivano da dati epidemiologici e della osservazione diretta del "*Fenomeno cancro* ".

Ma domina sempre la scena la **Complessità del fenomeno cancro.** Scrive Antonio Mazzocca nel suo libro Teorie del Cancro (3): *"…. Ecco perché suggerire di parlare di insiemi, in analogia al significato matematico. Infatti, sebbene in matematica non sia possibile ben definire dal punto di vista concettuale un insieme, possiamo almeno affermare che oggetti che si possono collegare tra loro costituiscono intuitivamente un insieme. Ipotizzare una " integrazione tra insiemi " alla base dei processi biologici potrebbe inoltre aiutare a comprendere meglio l'instaurarsi dei processi patologici. Infatti, si potrebbe per esempio ipotizzare che, se nelle strutture cellulari viventi si verificano dei difetti delle parti integrate, questo possa determinare malfunzionamenti predisponenti alla malattia. Naturalmente, molto dipenderebbe da quali parti vengono meno o si scollano dall'integrazione, considerate la robustezza e la ridondanza degli insiemi che tendono a rendere i sistemi biologici resilienti. Esempi di insiemi possono essere sottosistemi di cui parlavo nella SETOC (quello informazionale – nucleare e quello mitocondriale- energetico) che devono necessariamente essere integrati o accoppiati per un corretto funzionamento della cellula eucariotica in condizioni fisiologiche. Le cellule dei tessuti normali esistono come tali perché sono in equilibrio dinamico (omeostasi) con un determinato ambiente tissutale o peri-tissutale. Se le condizioni di quell'ambiente cambiano (per*

esempio in conseguenza di insulti, danni, ecc.), le cellule devono necessariamente adattarsi al cambiamento. In un certo senso, cellule ed ambiente co-evolvono. Quindi non esistono cellule e condizioni microambientali fisse. Durante il processo di trasformazione neoplastica, la cellula è assimilabile ad un " sistema complesso adattivo dinamico " che si integra, adattandosi, in un altro sistema a un livello superiore che comprende l'organo, l'organismo e l'ambiente. L'adattamento lo riscontriamo nei vari tipi di risposte che un tessuto o un organo mette in atto a seconda di un determinato insulto. Sappiamo che queste risposte adattative possono andare dall'ipertrofia all'iperplasia o all'atrofia e dalla metaplasia alla displasdia e all'anaplasia / neoplasia. Appare quindi evidente che le cellule dei tessuti non rispondono a caso, ma in maniera abbastanza precisa sercondo la natura, l'intensità e la durata della noxa lesiva. Nel cancro, la risposta tesutale è visibilmente più ampia e variegata, al punto di avere una moltitudine di diversissime condizioni patologiche, tali da far pensare che l'adattamento possa seguire le leggi del caso. Non abbiamo una risposta a 360° a questa perplessità. Se l'adattamento cellulare durante il processo di trasformazione neoplastica possa o no seguire le leggi del caso è qualcosa che ancora ci sfugge. Di sicuro sappiamo che per alcune condizioni neoplastiche, determinate stigmate patognomoniche della malattia neoplastica compaiono puntualmente (ad esempio, precise traslocazioni cromosomiali nel caso di linfoma di Burkitt oppure il cromosoma Filadelfia nella leucemia mieloide cronica, ecc.). Certo, non è possibile affermare questo per tutte le forme di cancro. E' possibile teorizzare che il grado di dedifferenziamento, di eterogeneità genotipica e fenotipica e di malignità per la grande parte delle neoplasie possa essere interpretato alla luce del diverso grado di disaccoppiamento dei sistemi (o sottosistemi), e/o delle aree di integrazione, come postulato per esempio dalla SETOC. Un altro grande quesito consiste nel capire fino a che punto l'adattamento e i vari tipi di risposte sono processi reversibili. Sappiamo che alcune condizioni quali l'ipertrofia, l'iperplasia e finanche la metaplasia possono essere reversibili se cessa l'insulto. Molto più difficile è stabilire fin dove può essere

possibile la reversibilità in situazioni più spinte quali la displasia (soprattutto se grave) e le cosiddette aree di pre- oppure franca cancerizzazione.

Un'altra domanda che sembra lecito porsi - continua Antonio Mazzocca -, *alla luce di ciò che dovrebbe essere la visione sistemica del cancro del patologo di oggi (sempre più un biopatologo) è la seguente: ' se per un attimo provassimo a far finta di non conoscere nulla sul cancro e sulla cellula neoplastica, ripartendo quindi dall'inizio, sulla base delle osservazioni eziologiche note, focalizzeremmo primariamente l'attenzione sugli aspetti molecolari (es. geni e proteine) per spiegare la patogenesi della malattia o partiremmo considerando altri aspetti ?'. Nel cercare di rispondere a questa domanda non credo che oggi, forse, ci betteremmo vigorosamente nel sostenere certe idee come per esempio è accaduto per il ' dogma centrale ' della biologia molecolare o per il selfish gene di Richard Dawkins. Saremmo forse verosimilmente meno disposti ad accettare idee riduzionistiche, o al- meno questo è auspicabile nello studio delle scienze oncologiche. Se mi è permessa la metafora: ' perfino in ambito di fede, le religioni monoteistiche sono più di una '. Il messaggio è importante perché, indipendentemente dalla formazione dello scienziato o del ricercatore, la visione deve essere sistemica ed interdisciplinare per comprendere la complessità del mondo biologico, e in particolar modo patologie co- me il cancro. E' pertanto necessario nel prossimo futuro sviluppare metodologie e mezzi d'indagine che consentano o rafforzano lo sviluppo di questa visione. Michael Sporn, una delle figure di spicco della ricerca sugli oncogèni, quanche tempo fa ha di- chiarato: ' Il cancro è una malattia dell'intero organismo. Sebbene la biologia molecolare e cellulare abbiano un immenso ptere come strumenti analitici, la com- prensione ed il controllo definitivo del processo di carcinogenesi richiederanno una nuova sintesi a livello di tessuto, organo e organismo " [Sporn M.M. The war on cancer. Lancet, 1996, 347: 1377- 81].*

Anche se datato, ma per i contenuti di problemi ricorrenti sul tema, si consiglia la lettura dell'articolo di Carlos Sonnenschein, Ana M. Soto: Theories of carcinogenesis: an emerging perspective (4).

Poi, Caterina A.M. La Porta e Zapperi S. nel loro volume " *The Physics of Cancer* (2017) (5) rappresentano la estrema complessità del " **Fenomeno Cancro** ", circa la sua insorgenza, la sua progressione e la sua metastatizzazione.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Ancora una volta l'accettazione che il " *Fenomeno cancro* " è di una complessità estrema non può indurci, nello studio della identificazione dei tumori professionali da radiazioni ultraviolette ed infrarosse, che è poi l'argomento di questo Capitolo, a liquidare il problema, nella maniera più assoluta, con conclusioni eccessivamente semplicistiche e frutto della " *moda* ", come da me ribadito, in *modo volutamente polemico*, nel Quattordicesimo Capitolo. Al riguardo, se gli studi epidemiologici hanno una importanza scientifica certamente rilevante, non si devono relegare in una ricerca di serie B sia gli studi sul meccanismo di azione e gli studi di correlazione agente chimico-fisico / attività cancerogena, sia le sperimentazioni in vitro su cellule umane, in vivo ed in vitro sulle cellule batteriche ed animali, sia le sperimentazioni animali; né si può ridurre lo studio della cancerogenicità al superamento o non superamento di una soglia di esposizione al determinato agente sia esso di natura chimica o fisica. La grande eredità che ci lascia Lorenzo Tomatis è proprio l'insegnamento del corretto approccio al " *Fenomeno Cancro* " secondo un criterio scientifico che, e ciò è del tutto naturale, non può non lasciare dubbi e perplessità al contrario di apodittiche certezze. *Apodittiche certezze: patrimonio più comune in coloro che non hanno studiato o non hanno compreso quello che hanno letto e ritenuto di avere studiato oppure di ricercatori, talvolta, collusi con l'Alta Finanza e l'Industria.* Eppure, comunque, ancora, riguardo all'eterno dubbio che accompagna l'uomo di scienza, il filosofo e scienziato Bertrand Russell scrisse: " *Il problema è che le persone intelligenti sono piene di dubbi e le persone stupide sono piene di sicurezza ".*

Al riguardo Piero Dominici scrive: " *Omissis. L'analisi e l'interpretazione del mutamento in atto richiedono un approccio alla complessità in grado di coinvolgere tutti i saperi e le competenze* **(** interdisciplinarietà e saperi come territori aperti ***)*** *e di tenere a distanza ogni tentazione di spiegazioni riduzionistiche/deterministiche***.** *Ma,*

oltre al discorso riguardante i continui tagli e l'assenza di una visione strategica, il sistema-Università, il suo modello organizzativo e le culture che ancora, in molti casi, lo caratterizzano, non sembrano ancora attrezzati per questo tipo di sfide; spesso, appaiono come veri e propri "sistemi chiusi" che pensano più a conservare il proprio "sapere" (potere) che a condividerlo, aprendosi ai territori, alle comunità, agli stakeholders. Manca la capacità e, soprattutto, la volontà di "fare rete" "fare sistema" tra gli stessi atenei. Questi luoghi, nei quali la condivisione della conoscenza e delle competenze, finalizzata alle attività di didattica e di ricerca, dovrebbe essere l'obiettivo fondante, sono sempre più spesso esclusi dalla produzione e dall'elaborazione collettiva di un pensiero dell'innovazione. E questo deve far riflettere! La complessità del reale richiede analisi complesse in grado di semplificare e fornire modelli esplicativi ". Ed ancora, per *battere dove il dente duole* (…): "*Senza legalità non ci può essere crescita. La crescita è questione cruciale che non può più essere spiegata e/o gestita ricorrendo al solo paradigma economicistico (la globalizzazione l'ha ampiamente dimostrato). Esiste una "questione culturale" che si pone al di là del quadro giuridico, normativo e deontologico-professionale e che chiama in causa la libertà e, con essa, la responsabilità (concetti relazionali, lo ripetiamo ancora una volta) degli attori sociali, individuali e collettivi: il civismo, l'educazione alla cittadinanza, un'etica condivisa e un modello culturale e identitario forte sono "dispositivi" fondamentali per la stessa sopravvivenza dei sistemi sociali e organizzativi. Anche, e soprattutto, perché etica e morale non si impongono. Si tratta di processi che – come detto – chiamano in causa molteplici variabili e richiedono profili e competenze costruite sul campo. La "vera" prevenzione si fa, si costruisce a scuola e servono politiche (lungo periodo)* ". E lo ha ribadito anche Raffaele Cantone, nel suo libro, scritto insieme a Francesco Caringella " *La corruzione spuzza* " (Edizioni Mondadori. Milano. 2019): corruzione che, tra i tanti danni che causa, determina *ignoranza, nepotismo, clientelismo anche negli ambienti accademici e nel distribuire posti di responsabilità nella Pubblica Amministrazione, quindi fuga di cervelli all'estero.* Etica, etica ed ancora etica occorre nel mondo della cultura, della ricerca e del lavoro: l'arma vincente per osteggiare l'omertà e quindi la mafia, la camorra e la 'ndrangheta con le sue varie 'ndrine che, a causa del loro " DNA gravemente malato ", sono nemiche giurate della Prevenzione e dell'Ambiente salubre di vita e del lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1) Coen D.: L'arte della probabilità. Certezze ed incertezze della Medicina. Edizioni Raffaello Cortina Editore (Scienza e Idee). 2021. Milano.

2) Bertolaso M.: Il cancro come questione. Modelli interpretativi e presupposti epistemolgici. Franco Angeli Editore. 2012. Milano.

3) Mazzocca A.: Teorie del Cancro. Santellli Editore. 2020. Cosenza.

4) Carlos Sonnenschein, Ana M. Soto: Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. Semin. Cancer Biol. 2008: 18 (5): 372-377

5) Caterina A.M. La Porta M., Zapperi S.: The Physics of Cancer. Cambridge University Press. United Kingdom. USA. 2017.

****

NORMATIVA IN AMBITO PREVIDENZIALE PER LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE NATURALI (SOLARI) ED ARTIFICIALI E PER I RAGGI INFRAROSSI.

Nella Tabella delle Malattie Professionali relativa all'Industria, di cui al D.P.R. 9 giugno 1975 (Gazzetta Ufficiale del 9 ottobre 1975) l'unico riferimento è la Voce n. 40 (Malattie causate da radiazioni ionizzanti, da laser, da onde elettromagnetiche e loro conseguenze dirette), in Lavorazioni che espongono all'azione delle radiazioni ionizzanti, da laser, da onde elettromagnetiche. Il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione dal lavoro era di 30 anni. La Tabella dell'Agricoltura non recava alcuna Voce di previsione al riguardo.

Nella Tabella delle Malattie Professionali relativa all'Industria, di cui al D.P.R. n. 336 del 13 aprile 1994 (Gazzetta ufficiale del 7 giugno 1994) anche l'unico riferimento normativo è la Voce n. 51 (Malattie causate da: a) radiazioni ionizzanti; b) laser ed onde elettromagnetiche, con le loro conseguenze dirette), in lavorazioni che espongono alle radiazioni ionizzanti, al laser ed alle altre onde elettromagnetiche). Il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione del lavoro era di 5 anni, ed in caso di manistazioni neoplastiche illimitato.

Anche la nuova Tabella della Gestione dell'Agricoltura di cui al D.P.R. n. 336 del 13 aprile 1994, al pari della Tabella precedente, non prevedeva alcuna voce per le malattie da raggi ultravioletti che pure possono insorgere nei lavoratori dei campi (vedi ad esempio i tumori cutanei nei soggetti esposti al sole). In virtù della Sentenza n. 179 / 1988 della Corte Costituzionale, era però sempre possibile, da parte del lavoratore agricolo, e con onere della prova a suo carico, l'origine profes – sionale di una patologia professionali da radiazioni solari ed ultraviolette artificiali.

Con la Tabella delle Malattie Professionali dell'Industria, di cui al D.M. (Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale) del 9 aprile 2008 (Gazzetta Ufficiale n. 169 del 21.7.2008), il quadro di riferimento normativo è più puntuale. E prevede alla Voce n. 84 Malattie causate dalle radiazioni ultraviolette (U.V.) comprese le radiazioni solari. La Voce n. 84 prevede prevede sottovoci: a) cheratosi attiniche; b) epiteliomi cutanei delle sedi foto esposte; c) altre malattie causate dalla esposizione professionale alle radiazioni U.V. comprese le radiazioni solari. Le lavorazioni previste sono quelle che espongono alle radiazioni U.V., le lavorazioni che espongono alle radiazioni solari presso stabilimenti balneari, a bordo di navi, in cantieri di edilizia stradale, in cave e miniere a cielo aperto. Il Periodo massimo di indennizabilità dalla cessazione del lavoro è: a) due anni per le cheratosi attiniche; b) illimitato per gli epiteliomi cutanei delle sedi foto esposte; c) 2 anni, ed in caso di manifestazioni neoplastiche, illimitato, altre malattie causate dalla esposizione professionale alle radiazioni U.V. comprese le radiazioni solari. Come può vedersi questa Voce n. 84 esclude il melanoma in modo esplicito, ma con (eventuale) un richiamo alla terza sottovoce c), e, quindi con riferimento alla Sentenza n. 179 /1988 della Corte Costituzionale, confermata dall'articolo 10 del Decreto Legislativo n. 38 / 2000 del 23 febbraio 2000. Vedi circolare applicativa dell'INAIL n. 47 del 24 luglio 2008, già riportata in un precedente Capito e pubblicata sul web.

Ad ogni buon fine si allega di seguito il predetto articolo 10 del D.lvo n. 38 /2000:

1. Con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale, da emanarsi entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto legislativo, è costituita una commissione scientifica per l'elaborazione e la revisione periodica dell'elenco delle malattie di cui all'articolo 139 e delle tabelle di cui agli articoli 3 e 211 del testo unico, composta da non più di quindici componenti in rappresentanza del Ministero del lavoro e della previdenza sociale, del Ministero della sanità, del Ministero del tesoro, del bilancio e della programmazione economica, dell'Istituto superiore della sanità, del Consiglio nazionale delle ricerche (CNR), dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro (ISPESL), dell'Istituto italiano di medicina sociale, dell'Istituto nazionale della previdenza sociale (INPS), dell'INAIL, dell'Istituto di previdenza per il settore marittimo (IPSEMA), nonchè delle Aziende sanitarie locali (ASL) su designazione dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Con il medesimo decreto vengono stabilite la composizione e le norme di funzionamento della commissione stessa.

2. Per l'espletamento della sua attività la commissione si può avvalere della collaborazione di istituti ed enti di ricerca.

3. Alla modifica e all'integrazione delle tabelle di cui agli articoli 3 e 211 del testo unico, si fa luogo, su proposta della commissione di cui al comma 1, con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale, di concerto con il Ministro della sanità, sentite le organizzazioni sindacali nazionali di categoria maggiormente rappresentative.

4. Fermo restando che sono considerate malattie professionali anche quelle non comprese nelle tabelle di cui al comma 3 delle quali il lavoratore dimostri l'origine professionale, l'elenco delle malattie di cui all'articolo 139 del testo unico conterrà anche liste di malattie di probabile e di possibile origine lavorativa, da tenere sotto osservazione ai fini della revisione delle tabelle delle malattie professionali di cui agli articoli 3 e 211 del testo unico. Gli aggiornamenti dell'elenco sono effettuati con cadenza annuale con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale su proposta della commissione di cui all’articolo 1, comma 1, La trasmissione della copia della denuncia di cui all'articolo 139, comma 2, del testo unico e successive modificazioni e integrazioni, è effettuata, oltre che alla azienda sanitaria locale, anche alla sede dell'istituto assicuratore competente per territorio.

5. Ai fini del presente articolo, è istituito, presso la banca dati INAIL, il registro nazionale delle malattie causate dal lavoro ovvero ad esso correlate. Al registro possono accedere, in ragione della specificità di ruolo e competenza e nel rispetto delle disposizioni di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675, e successive modificazioni ed integrazioni, oltre la commissione di cui al comma "1." le strutture

del Servizio sanitario nazionale, le direzioni provinciali del lavoro e gli altri soggetti pubblici cui, per legge o regolamento, sono attribuiti compiti in materia di protezione della salute e di sicurezza dei lavoratori sui luoghi di lavoro.

[*Vi è da aggiungere che con l'articolo 7 della Decreto Legge n. 78 del 31 maggio 2010 (convertito nella Legge n. 122 del 30 luglio 2010), l'ISPESL, con decisione che, personalmente, ritengo non molto opportuna, è stato soppresso e le relative funzioni, con decorrenza dal 31 maggio 2010, sono state attribuite all'INAIL*].

Anche nel caso del D.M. del 9 aprile 2008, la Tabella dell'Agricoltura alla Voce 19: a) cheratosi attiniche; b) epiteliomi cutanei delle sedi foto esposte; c) altre malattie causate dalla esposizione professionale alle radiazioni solari, in " Lavorazioni svolte prevalentemente all'aperto ", con periodi massimo di indennizzabilità illimitato per l'epitelioma cutaneo e gli altri tumori non prevede le malattie da radioazioni ultraviolette artificiali. Né il melanoma cutaneo ed oculare vi sono inseriti. E ciò costituisce una lacuna che può essere all'origine di contenzioso. L'assicurato, nella fattispecie dovrà dimostrare, con onere della prova a suo carico, seppure non " *prova ardua* ", l'origine professionale della patologia sofferta in virtù della Sentenza n. 179 / 1988 della Corte Costituzionale e del sopracitato articolo 10 del D.lvo n. 38 /2000, appena sopra riportato. Si aggrava, secondo il dettato normativo, in tale modo, la situazione di chi è affetto non da epitelioma cutaneo ma da melanoma e deve raggiungere l'ottenimento di un diritto in un modo che non è garantito " *de plano* ". Per i tumori da radiazioni ultraviolette artificiali vale la stessa procedura, in quanto non inseriti in Tabella relativa alla Gestione Agricoltura.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Omettendo i due precedenti Decreti Ministeriali, sostituiti dal vigente, si riporta, per quanto concerne le malattie professionali da radiazioni solari e da radiazioni ultravio lette artificiali, il riferimento normativo del Decreto Ministeriale (Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale) del 10 giugno 2014, entrato in vigore dal 27 settembre 2014 (Gazzetta Ufficiale n. 212 del 12.9.2014): recante l'approvazione dell'ag -giornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia, ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del Testo Unico del Decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124 e successive modifiche ed integrazioni, a cui, anche, l'articolo 10 sopra riportato del Dcreto Legislativo n. 38 /2000 fa riferimento. Detto Elenco prevede tre lista: 1) La lista I – Malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità; 2) La lista II – Malattie la cui origine lavorativa è di limitata pro babilità; 3) La lista III – Malattie la cui origine lavorativa è possibile. Le liste sono ordinate in modo che la concordanza tra un agente patogeno e l'insorgenza della ma lattia decresce man mano che si procede dalla Lista I alla Lista III.

Le tre Liste contengono 6 Gruppi. Nel sesto Gruppo di ciascuna Lista sono elencati i tumori professionali.

Orbene, l'epitelioma cutaneo delle sedi foto esposte è catalogato nel Gruppo sesto della Lista I (probabile rapporto di cancerogenicità con le radiazioni solari). Regna il silenzio per le radiazioni ultraviolette artificiali, silenzio che si interrompe con il Gruppo 6 della Lista II (limitato rapporto di cancerogenicità) tra esposizione ad at tività di saldatura ed insorgenza di tumore al polmone, circostanza in cui, però, oltre che l'esposizione a radiazioni ultraviolette, possono ammettere l'intervento anche di altri fattori patogeni.

Eccezionale veramente: il melanoma cutaneo ed ogni altra forma di melanoma non è mai citato in nessuna delle tre Liste. Gli Autori dell'Elenco di cui all'articolo 139 del Testo Unico DPR n. 1124 non hanno ritenuto di consultare la Monografia n. 100 D della IARC del 2012, né altri autorevoli articoli scientifici precedenti e coevi che li avrebbero condotti a ben diverse conclusioni. Ma neppure essi si sono preoccupati di consultare la Monografia più datata n. 55 del 1992 e lo studio della IARC del 2006 " Exposure to Artificial UV Radiatio and Skin Cancer " del 2006 che già anticipano le conclusioni della Monografia IARC n. 100 D del 2012. [Nel Quindicesimo Capitolo, dopo avere riportato le conclusioni della Monografia 100 D del 2012, mi sono preoccupato di riportare anche le precedenti conclusioni, d'altronde in armonia con quanto proviene anche da autorevoli pubblicazioni che confermano il tutto, quali " *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment (Advances in Experimental Medicine and Biology Book 996 – Springer Ed. 2017*). E' palese che, pertanto, sia l'ultima Tabella del D.M. del 9.4.2008 relativa alle Malattie Professionali dell'Industria, sia il D.M. del 10 giugno 2014 pongono delle concrete difficoltà ad ammettere all'indennizzo, oltre che le Malattie Professionali da radiazioni ultraviolette artificiali della Gestione Agricoltura, tutti i melanomi denunciati dai lavoratori assicurati come di origine professionale sia della gestione Industria che Agricoltura. *Altra arma in mano a chi è propenso a provocare inutile contenzioso, inutile alla luce di quanto è stato scritto nella parte generale ed epidemiologica del presente Quindicesimo Capitolo e a chi si astiene, per carità, dall'aggiornarsi su questi temi.*

Nelle Schede previste per i tumori professionali della ASL di Parma del 2015, per quanto riguarda il tumori della cute in rapporto a quanto previsto dalla Tabella delle malattie professionali, Gestione Industria e Gestione Agricoltura di cui al D.M. 9.4.2008 è previsto:

ARSENICO Gruppo 1 - INAIL Voce 2 Industria e Voce 1 Agricoltura Tabella malattie professionali (DM 09/04/2008) (solo epiteliomi) → vedi scheda n. 2 IDROCARBURI POLICICLICI AROMATICI (IPA) Gruppo 1 - INAIL Voce 33 Industria Tabella malattie

professionali (DM 09/04/2008) (solo epiteliomi) → vedi scheda n. 2 OLI MINERALI, non trattati o parzialmente trattati e oli di scisti bitumosi Gruppo 1 INAIL Voce 33 Industria Tabella malattie professionali (DM 09/04/2008) (solo epiteliomi). Industria petrolchimica Industria metalmeccanica Industria della stampa Industria tessile. PCB (BIFENILI POLICLORURATI) Gruppo 1 → INAIL Voce 36 Industria Tabella malattie professionali (DM 09/04/2008) (solo melanoma) Industria materie plastiche Produzione della carta copiativa Masse di sigillatura dei giunti (edilizia in calcestruzzo) Produzione vernici, lacche, rivestimenti anticorrosione Impianti ed apparecchi elettrici Produzione diserbanti RADIAZIONI IONIZZANTI →Gruppo 1 - INAIL Voce 81 Industria Tabella malattie professionali (DM 09/04/2008) (solo epiteliomi) → vedi scheda n. 2 RADIAZIONE SOLARE E ULTRAVIOLETTA Gruppo 1 →INAIL Voce 84 Industria e Voce 19 Agricoltura Tabella malattie professionali (DM 09/04/2008) [Solo sedi fotoesposte] Lavorazioni svolte prevalentemente all'aperto.

Nella stesura del presente Capitolo, sia per quanto concerne la parte relativa agli studi epidemilogici che sperimentali, sia per quanto riguarda la metodologia di riconoscimento del nesso causale, ho molto insistito sul fatto che l'articolo 10 del D.lvo n. 38 /2000, in armonia con la Sentenza n. 179 della Corte Costituzionale, prevede che il lavoratore possa dimostrare, con onere della prova (prova *non ardua*) a suo carico, che la malattia, anche se non prevista dalle relative Tabelle, è di origine professionale. E con il Procollo Metodologico per la trattazione delle Malattie Professionali, di parte INAIL, previo accordo con le Parti Sociali del 2003, è previsto che, soprattutto per le malattie professionali non tabellate, l'INAIL collabori, tramite il suo Servizio Sanitario e i suoi Organi Tecnici (Consulenza Tecniche Regionali per l'Accertamento del Rischio) ad individuare particolari rischi lavorativi correlati.

Ed una domanda quindi, a questo punto, appare lecita: " *A chi giova menomare i diritti dei lavoratori assicurati oppure se questo è ben assistito da Medico Legale e/o Medico del Lavoro e da Avvocato dedito alla difesa ad oltranza dei diritti dei propri assistiti e non ad altro, fare crescere inutile contenzioso ?* ".

Altra domanda: " *Ma la reale mission del molto prestigioso Istituto Previdenziale non sono i diritti dei lavoratori assicurati e non altro ?* ". In precedente Capitolo si è scritto che la violazione di provvidenze economiche nei confronti di un assicurato che abbia una grave infermità contratta a causa del lavoro, e nella fattispecie un tumore professionale, incide, seppure in modo indiretto, sulla gestione della propria salute che richiede anche, quasi sempre, molto impegno di denaro. Ed, alla luce di questa considerazione, non può essere permesso a nessuno la trattazione di un tumore professionale (nella fattispecie da esposizione intensa e/o ripetuta alle radiazioni solari ed alle radiazioni ultraviolette artificiali) in modo non rigoroso, superfi-

ciale, affrettato. Gli sconsiderati tagli agli organici del Corpo Sanitario dell'Istituto, e la non fornitara di idonee Biblioteche nelle Sedi rappresentano dei gravi ostacoli per tutti i Sanitari Previdenziali. Sotto questa angolatura, l'attività del Medico Previdenziale che, con la propria attività medico –legale, incide con le proprie decisioni, al destino di un assicurato e della sua famiglia sotto il profilo anche economico, è, da sola, oltre che la gestione delle " Prime Cure Ambulatoriali " *una vera e propria attività medica* " di serie A " e non certo di " serie B ": attività che deve essere gestita con molto elevata professionalità e che richiede l'impegno di rappresentanze sindacali altamente qualificate professionali ed etiche che si possano contrapporre a scelte molto poco uniformi alla *mission* dell'Ente di privilegiare, circa gli " *Obiettivi di Produzione* ", la qualità, semmai unita alla quantità, ma mai e poi mai solo la quantità, la estrema velocità in decisioni molto gravi che incidono enormemente sulla sua vita personale e familiare dei pazienti assicurati. Ed, ovviamente, questa recriminazione da parte del Corpo Sanitario dell'Ente Previdenziale comporta una piena adesione al Codice Etico Deontologico del Medico. Recriminazione molto molto più importante di altri aspetti, siano essi di natura economica od altro, poiché la tutela di svolgere la propria attività professionale, secondo regole di buona prassi, autonomia ed eticità, viene davanti a tutto.

****

PREDISPOSIZIONE GENETICA AD AMMALARE DI NEOPLASIE INDOTTE DALLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.

Nei Capitoli Sesto e Settimo si è affrontato rispettivamente l'argomento della Genetica e dell'Oncogenesi e si è ampiamente ribadito che nelle malattie complesse come nel caso dei tumori, e, nella fattispecie, anche dei tumori professionali, si ha il convergere del Genoma e dell'Esposoma (ambiente e cause esterne all'organismo) , nella loro patogenesi.

Pertanto, prima di affrontare il paragrafo del nesso di causalità dei tumori indotti dalle radiazioni ultraviolette, e qui per cause lavorative, è opportuno effettuare un maggiore approfondimento, rispetto a quanto già scritto in precedenza, sul tema della sensibilità genetica allo sviluppo di tumori UV - indotti.

Si chiarisce subito che, qualora anche venga accertata la predetta predisposizione familiare, genetica (con meccanismi epigenetici di studi *in fieri*) e la contemporanea esposizione lavorativa a radiazioni ultraviolette naturali e/ o artificiali, il nesso di causalità non deve essere escluso alla luce anche di quanto stabilito per la metodo-

logia dello studio del nesso causale delle malattie non tabellate, di cui alla più volte citata lettera circolare del 6 febbraio 2006 dell'allora Direttore Generale dell'INAIL protocollo 7876/bis che si ritiene di citare nelle sue conclusioni: " Omissis. *Sul piano operativo, da quanto sopra consegue che:*

1. *nel caso in cui risulti accertato che gli agenti patogeni lavorativi siano dotati di idonea efficacia causale rispetto alla malattia diagnosticata, quest'ultima dovrà essere considerata di origine professionale, pur se sia accertata la concorrenza di agenti patogeni extralavorativi (compresi quelli genetici) dotati anch' essi di idonea efficacia causale, senza che sia rilevante la maggiore o minore incidenza nel raffronto tra le concause lavorative ed extralavorative;*

2. *se gli agenti patogeni lavorativi, non dotati di autonoma efficacia causale sufficiente a causare la malattia, concorrono con fattori extralavorativi, anch' essi da soli non dotati di efficacia causale adeguata, e operando insieme, con azione sinergica e moltiplicativa, costituiscono causa idonea della patologia diagnosticata, quest'ultima è da ritenere di origine professionale. In questo caso, infatti, l'esposizione a rischio di origine professionale costituisce fattore causale necessario, senza il quale l'evento non avrebbe potuto determinarsi (ad es. tumore del polmone in soggetto fumatore esposto a rischio lavorativo da amianto);*

3. *quando gli agenti patogeni lavorativi, non dotati di sufficiente efficacia causale, concorrano con fattori extralavorativi dotati, invece, di tale efficacia, è esclusa l'origine professionale della malattia.*

E' tautologico ribadirlo, ma lo si ribadisce egualmente, che se detto criterio è valido per le malattie professionali non tabellate, lo è a maggior ragione per le malattie professionali tabellate, a cui appartengono nella Gestione Industria (alla Voce 84), le malattie professionali da tumori cutanei (epiteliomi cutanei) per l'rradiazione ultravioletta naturale (solare) e per l'rradiazione ultravioletta artificiale e nella Gestione Agricoltura (alla Voce 19) le malattie proflessionali (epiteliomi cutanei) da radiazione naturale (solare), ove vige il criterio della " presunzione legale di origine delle malattie professionali tabellate", laddove, poi, l'Istituto Assicurativo Previdenziale può opporre prova contraria della origine non professionale di detta infermità secondo " *criterio di certezza* " e mai di tipo probabilistico.

Oltretutto, per l'ipotesi del melanona nella Gestione Industria (Voce 84) e nella Gestione Agricoltura (Voce 19), esiste ampia documentazione scientifica, che ho avuto occasione di riportare, per cui queste vengano trattate secondo la dizione per la Voce 84 Gestione Industra " c) altre malattie causate dalla esposizione solare alle radiazioni U.V., comprese le radiazioni solari ". E così per il melanoma nella

Gestione Agricoltura (Voce 19) esso, alla luce della ampia documentazione scientifica riportata, in caso di radiazione nauturale solare, sarà trattato come in riferimento alla dizione " c) altre malattie causate dalla esposizione professionale alle radiazioni solari". Per il melanoma da esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali nella Gestione Industria e nella Gestione Gestione Agricoltura (non essendovi previsione tabellare di esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali alla Voce 19), questo verrà trattato secondo il criterio delle malattie non tabellate.

In caso di esposizione a radiazioni infrarosse Voce 83 della Gestione Industra non vi è nessuna " *ipotesi aperta* " come sopra ai punti c, delle Voci 84 Industria e 19 Agricoltura, ed alcun riferimento tabellare alle radiazioni infrarosse nella Gestione Agricoltura. Orbene, sia nella Gestione Industria che Agricoltura per l'*eritema ab ingne* e della sua evoluzione in epitelioma, faremo anche riferimento alla metodologia medico – legale nei casi di " *malattia non tabellata* " come correlate ad esposizione a radiazioni infrarosse.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

I fattori ambientali (ESPOSOMA) vanno ad interagire con i fattori genetici (GENOMA) e ad interferire con i meccanismi di tipo epigenetico (1). E perché riporto il seguente paragrafo ? Per evitare che queste conoscenze scientifiche costituiscano un tabù ed un metodo di ragionare eccessivamente *riduzionistico* della serie " *Si tratta di malattia genetica. L'esposizione lavorativa non c'entra",* che è un modo di ragionare che stride fortemente contro la metodologia medico – legale della *Schola INAIL*, come più volte da me menzionata.

Orbene, facendo anche riferimento a quanto dedotto dall'Istituto Europeo di Oncologia (IEO - Milano), si ricorda che, per esempio, anche il melanoma si può presentare in aggregati familiari con molteplici casi di melanoma in più generazioni in uno dei rami della famiglia, in genere in età giovanile e frequentemente in forma multipla. In queste famiglie si può identificare mutazione patogenetica germinale definendo la sindrome di Melanoma Familiare (**MF**).

La frequenza del melanoma familiare è stimata intorno al 10% dei casi totali di melanoma. CDKN2A è il gene più frequentemente interessato, ad alta penetranza, che determina un modello di trasmissione della suscettibilità al melanoma di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta. CDK4 è il secondo gene di predisposizione identificato, ma mutazioni germinali si sono riscontrate in poche famiglie nel mondo. Infine, anche BRCA2, principalmente coinvolto nella sindrome mammella-ovaio, può determinare un aumentato rischio per melanoma.

Vi sono diverse malattie genetiche che determinano una sensibilità individuale particolare alle radiazioni ultraviolette, come è il caso dello *xeroderma pigmentosum* in cui l'organismo affetto, in caso di irraggiamento solare naturale o di esposizione ad U.V. artificiali, ha una tendenza oggettiva a sviluppare tumori cutanei. Ma si è anche visto che vi sono fattori costituzionali, come la pigmentazione della cute o il colore degli occhi che determinano una maggiore predisposizione a contrarre neoplasie cutanee negli umani dalla pelle chiara e melanomi oculari. Si tratta di malattie che si trasmettono per via ereditaria secondo un meccanismo autosomico recessivo.

Tra le sindromi di fotosensibilità umana ricorderò (1 -2 – 3 - 4 – 5):

1) Difetti nella DNA elicasi: Sono stati identificati nell'umano cinque omologhi del gene recQ dall'Escherichia coli per una DNA elicasi 3^1 - 5^1 specificamente direzionali interessati nella ricombinazione e riparo delle lesioni del DNA. Oltre alle sindromi di Bloom e Rothmund – Thomson, anche la sindrome di Werner è dovuta a mutazioni in un RecQ-like- elicasi, il gene WRN (RecQL2); sebbene i pazienti esibiscono prematuro invecchiamento e più rapida insorgenza di sarcomi e di tumori mesenchimali, non è stata riportata fotosensibilità. Le mutazioni negli altri due geni umani RecQ-like- elicasi, RECQLI e RECQL5 non sono state fino ad ora collegate ad una malattia.

1 a) Sindrome di Bloom: si tratta di una rara malattia di danno cromosomico individuata per la prima volta negli ebrei Ashenazi. Si manifesta con difetto di accrescimento, sviluppo rachitico, volto piccolo e stretto, teleangectasie facciali sensibili al sole, immunodeficienza ed aumentato rischio di tumori maligni. Le mutazioni nel gene BLM, che codifica per RecQL3 (BLM) DNA elicasi, sono associate con la sindrome. Le cellule provenienti dai pazienti con sindrome di Bloom manifestano alte frequenze di scambi di cromatidi fratelli, aberrazioni e riarrangiamenti cromoso

mici, che riflettono un'alta frequenza di mutazioni associata con insufficienza di BLM.

1 b) Sindrome di Rothmund – Thomson (RTS), o poichiloderma congenito, è un raro disordine autosomico recessivo attributo alle mutazioni relative al gene di RECQL4 elicasi. Le caratteristiche chiave comprendono una precoce fotosensibilità e poichilodermatosi (abnorme pigmentazione) con mutamento della pelle, displasie scheletriche, ed una predisposizione all'osteosarcoma ed al tumore della pelle. La fase acuta della malattia appare nella prima infanzia come chiazze rosse sulle guance, che si diffondono più tardi ad altre aree del volto, alle estremità oppure alle natiche. Circa il 30 % dei pazienti manifestano fotosensibilità. Gli individui con mutazioni in RECQL4 possono anche sviluppare PAPADILINO, una ma – lattia molto simile ad RTS, ma senza fotosensibilità e poichiloderma.

2) **Fotosensibilità dovuta a difetti nei meccanismi di risposta al danno del DNA**:

Atassia telangectasia (A T), è anche conosciuta come sindrome di Louis –Bar, consiste in atassia (difetto del controllo muscolare), deficienza immunitaria, elevata incidenza di tumori, e prematuro invecchiamento. Questa malattia genetica autosomica recessiva è causata dalle mutazioni nel gene ATM, un fattore chiave nella risposta cellulare al danno al DNA, particolarmente lesioni della doppia elica. Inoltre, ATM regola la lunghezza dei telomeri, e ciò potrebbe correlarlo con la progeria osservata in moltissimi pazienti. Sebbene i pazienti AT (affetti da telangectasia non sono fotosensibili, la telangectasia dovuta a capillari venosi rotti si manifesta usualmente nei bambini diversi anni dopo la comparsa dell'atassia, e ciò è più evidente nelle zone della pelle esposte al sole, sebbene le aree coperte dal sole così come le superifici flessorie degli arti ed il torace sono affette in modo tipico. Altre comuni manifestazioni cutanee che contribuiscono alla manifestazione di invecchiamento comprendono l'atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo e l'ingrigimento dei capelli.

3) Lo spettro dei disordini degli ’umani che risultano dalle mutazioni delle proteine NER è stato presentato in un numero di articoli alquanto recenti, disordini genetici che sono di seguito riportati in sintesi.

3 a) Xeroderma pigmentosum (XP) è caratterizzato dalla atrofia, secchezza, tessuto simil pergamenea della pelle, e da una alta incidenza (fino a più di 4000 volte che negli individui non affetti) e ad un precoce sviluppo di tumori della pelle e delle zone fotoesposte, quali l’occhio e la punta della lingua. La malattia comprende sette gruppi, contrassegnati da A a G, con difetti in diverse tappe del meccanismo di NER (Figura ….) ed un ottavo gruppo, variante XP (XPV), con normale riparo dei foto-prodotti, ma con una DNA polimerasi difettosa, pol ŋ, che occupa un ruolo nella sintesi translesioni del DNA (TLS) sopra i foto prodotti indotti dalle radiazioni ultra-violette UV. Pol ŋ appare essere sviluppata per per legarsi specificamente con i dimeri di pirimidina, fino ache esso copia il DNA che li contiene con rimarchevole alta fedeltà, mentre esso è eccessivamente incline all’errore quando il DNA che si re-plica è danneggiato. I pazienti XPV sono anche altamente inclini a manifestare cancro della pelle; con pol ŋ difettosa, le trans lesioni TLS (le translesioni del DNA) sono trasportate fuori da altra polimerasi (di questa ce ne sono diverse nell’umano) che introducono mutazioni che possono condurre al cancro. Approssimativamente il 20 & del pazienti XPV sviluppano disfunzioni neurologiche e cognitive dovute a danni dei neuroni, manifestati come ritardi mentali, spasticità e microcefalia. La frequenza dei problemi mentali varia tra i diversi gruppi: più del 50 % dei pazienti XPD manifesta sintomi neurologici , mentre tali manifestazioni sono alquanto rare nei pazienti XPC. Le cellule provenienti dai pazienti XPC sono capaci di causare sintesi di trans lesioni del DNA dei fotoprodotti indotti dalla luce solare e lesioni importanti del DNA. Per questo motivo, si può ritenere che TCR (meccanismo di riparo della trascrizione di coppie) è più importante di GGR (mecca- nismo di riparo globale del genoma) ai fini di mantenere l’integrità genomica nei tessuti nervosi. Questa ipotesi è coerente con l’evidenza per

l'efficienza di TCR ma attenuata per GGR in neuroni tipo selvaggio. I tumori degli organi interni di pazienti XP possono avvenire con più alta frequenza che nella restante popolazione, sebbene è in corso un dibattito circa il fatto che questi tumori siano dovuti diretta – mente alla deficienza di NER.

Alcune mutazioni dei geni XP possono risultare in fenotipi combinati, per esempio Xeroderma pigmentosum / sindrome di Cockiane oppure Xeroderma pigmentosum/ tricotiodistrofia, oppure in differenti disordini quali la sindrome XFE-progeria, in severe neuro degenerazioni progressive oppure nella sindrome di Cockajne. Alcune mutazioni in XPF (ERCC4) esitano nella anemia di Fanconi da sola oppure in combinazione con XP e sindrome di Cockayne, e gli individui con queste mutazioni appartengono al gruppo FancQ di Anemia di Fanconi (FA). Il meccanismo dell'anemia di Fanconi (FA), che interessa elementi di ricombinazione o – mologa, la sintesi di NER (meccanismo di riparazione del DNA: Nucleotide Exicision Repair) e la sintesi di trans lesioni, regola la rimozione di replicazione dipendente degli scambi interfilamenti del DNA. I pazienti con anemia di Fanconi (FA) mostrano un meccanismo di riparo degli scambi intefilamenti del DNA e le loro cellule sono ipersensibili ad agenti tossici per gli scambi interfilamenti, quali la mitomicina C ed il melfalan, ma tipicamente non ad UVC (radiazioni ultraviolette C). D'altra parte i pazienti con difetto XPF potrebbero anche essere sensibili alla luce solare, in dipendenza del fatto che il meccanismo NER è interessato dalle particolari mutazioni.

3 c) Sindrome di Cockayne (CS) è una malattia complessa con una molteplicità di sintomi. Ci sono due principali gruppi di complementazione di CS, CS – A e CS – B, con mutazioni nei geni CSA (ERCC8) e CSB (ERCC6), sebbene mutazioni in XPF (ERCC4) oppure ERRC1 sono state trovate recentemente come causative della sindrome di Cockayne (CS); in più rari casi, i pazienti con certe mutazioni nei geni XPB, XPD, oppure XPG mostrano una combinazione di dintomi di CS (sindrome di Cockayne) e di XP (Xeroderma pigmentosum), e le mutazioni in XPF possono risultare in un fenotipo combinato XP-CS-FA. Un gruppo di pazienti resta non assegnato

ad alcuno di questi geni. I pazienti CS presentano tre maggiori caratteristiche: microcefalia, accrescimento rachitico, e progressiva disfunzione neurologica dovuta a leucodistrofia (degenerazione progressiva della sostanza bianca); inoltre, tre di cinque dei seguenti criteri minori sono stati raccomandati per una diagnosi positiva: la fotosensibilità, la demielinizzazione dei nervi periferici, retinopatia pigmentosa e/ o cataratta, diminuizione del'udito di tipo neurosensoriale, dimagrimento cachettico con postura incurvata, e progeria con accorciamento della durata di vita. Questi segni della malattia sono solitamente accompagnati da numerosi problemi aggiuntivi, contratture, spasticità, tremori, carie dentarie, calcificazione dei gangli della base, osteoporosi, ipertensione arteriosa, altri. Curiosamente, non sono stati riferiti tumori in nessuno di quasi 1000 pazienti con diagnosi di CS a questa data. Le cellule provenienti dai pazienti CS sono difettive nel sottomeccanismo TCR (riparazione della coppia di trascrizione) di NER (riparazione del nucleotide per escissione) ma esse sono capaci della riparazione globale di grossi addotti del DNA e dei foto prodotti indotti da UVC; inoltre, è stato, alquanto di recente, determinato che CSB è richiesto per TCR (riparazione della coppia di trascrizione) di 8-oxoG, nelle cellule trattate con bromuro di potassio. Sebbene la vasta maggioranza di pazienti CS mostra fotosensibilità, le caratteristiche dello sviluppo evolutivo e neurologiche di questa malattia potrebbero essere correlate a difetto di TCR.

3 c) Sindrome cerebro-oculo- facciale- scheletrica (COFS) mostra qualcuno dei tratti tipici della sindrome di Cockayne, con caratteristiche aggiuntive quali severa ipotonia, riflessi diminuiti, scarsa visione, e segni distintivi del volto: occhi piccoli, orecchie con bassa inserzione, microcefalia e mascella piccola. I lembi, il cranio, il cuore ed i reni possono anch'essi essere anormali. Le mutazioni in CSB, ERRCC1, XPD oppure XPG possono causare questa patologia. La gravità dei sintomi raggiunge la letalità durante l'infanzia oppure la precocemente nell'infanzia; i pazienti e / oppure le loro cellule sono usualmente fotosensibili.

3 d) **Sindrome di De Sanctis-Cacchione** (DSC) era in precedenza denominata " i – diozia xerodermia ", poiché i pazienti manifestano sintomi di xeroderma pigmentosum combinati con deficienza mentale, progressivo deterioramento neurologico, difetto di sviluppo in altezza ed ipoplasia gonadica. La malattia è stata associata a mutazioni nei geni XP, soprattutto sempre XPA. D'altra parte, due sottoclassi diagnosticate con DSC hanno manifestato sintomi neurologici più severi e minori straordinare manifestazioni cutanee di quelle tipicamente viste in pazienti con xeroderma pigmentosum (XP); analisi biochimiche e di completamento hanno rivelato che questi individui portano mutazioni nel gene CSB.

3 e) Sindrome progeroide XFE (XFEPS) è caratterizzata da volto vecchieggiante e simil uccello, carenza di tessuto adiposo sottocutaneo, scarso accrescimento, cachessia e microcefalia. Segni aggiuntivi comprendono sensibilità alla luce solare dalla nascita, difficoltà di apprendimento, deficit uditivo, diminuizione della visione. Le mutazioni causali sono nei geni XPF oppure ERCC1, i cui prodotti formano complessi di endonucleasi XPF – ERCC1.

3 f) Tricotiodistrofia (TTD) comprende sei gruppi, di cui solo tre interessano la sensibilità alla luce solare e costituiscono il risultato di mutazioni che coinvolgono il meccanismo NER (riparazione per escissione di nucleotide), chiamati XPB (ERCC3), XPD (ERCC2) e TTDA. Le proteine codificate da questi geni sono sub unità del fattore di trascrizione TFIIH. Alcune mutazioni in XPD risultano in fenotipi combinati XP / TTD (xeroderma pigmentosum / tricotiodistrofia). I pazienti TTD si presentano con indebolimento intellettuale ed altri segni in comune con la sindrome di Cockayne (CS). D'altra parte, il più notevole ed unico segno di TTD è la presenza di capelli ed unghie fragili, che sono utilizzati per la diagnosi positiva basata sul modello simil coda di tigre dei capelli sotto luce polarizzata. (Questo fatto riflette la carenza di proteine contenenti solfuro che normalmente sono presenti per la resistenza e flessibilità dei capelli). Gli acronimi PIBIDS, IDBIDS, BIDS e PBIDS sono stati utilizzati per classificare i pazienti tenendo conto del loro set di sintomi: foto-

sensibilità, ittiosi, capigliatura fragile, deterioramento intellettuale, diminuita fertilità, e bassa statura; i pazienti possono anche manifestare microcefalia, osteoporosi, anormalità scheletriche, anormalità delle unghie, invecchiamento precoce, tendenza a contrarre infezioni, carie dentarie, udito debole e cataratta. Le mutazioni del gene codificante per proteina M-fase-specifica PLK1 interagente, MPLKIP (TTDN1) sono responsabili per la forma BIDS non fotosensibile; le basi genetiche per gli altri due gruppi non fotosensibili non sono state ancora identificate.

3 g) Sindrome UV –sensibile (UV $_s$ S) è stata descritta per la prima volta nel 1995. Gli individui affetti sono sensibili alle UV della luce solare e manifestano anomalie della pigmentazione nelle aree della pelle esposte al sole; d'altra parte, proprio come accade con la sindrome di Cockayne (CS), fino ad oggi non sono stati riportati tumori sulla loro cute o negli organi interni. In stringente contrasto con CS e le altre malattie con deficienza dei meccanismi di DNA Repair, nessuna patologia eccetto che scottature e lentiggini sono state associate alla Sindrome UV sensibile. Sebbene è probabile che ci sono centinaia oppure migliaia di persone con la predetta sindrome nel mondo, i loro segni clinici sono così miti che essi possono facilmente eludere la diagnosi come vittime di una malattia genetica. A tutt'oggi, sono stati caratterizzati solo otto pazienti. Essi constano di tre gruppi di classificazione, con mutazioni nei geni CSA, CSB oppure UVSSA.

Le risposte delle celllule della sindrome UV- sensitiva e della sindrome di Cokayane al trattamento con luce UV (254 nm) sono identiche: sopravvivenza difettosa, ritrovamento insufficiente della sintesi dell'RNA, accumulo di p53 correlato con risposta di apoptosi a basse dosi di UV, ed una capacità globale di riparo dei foto prodotti; così come queste osservazioni suggeriscono, le cellule provenienti da entrambi le sindromi (la sindrome UV- sensibile e la sindrome di Cockayne) si sono mostrate essere deficienti nel meccanismo di riparo della coppia di trascrizione (TCR) dei fotoprodotti. Come è stato dimostrato per i geni CSB, UVSSA, è anche

stato visto che è necessario il preferenziale riparo di lesioni di basi ossidate, 8-oxoG. Quanto è stato scoperto sono provocatorie, poiché sebbene le cellule della sindrome di Cockayne sono ipersensibili al trattamento con agenti che in primo luogo inducono lesioni ossidative del DNA in aggiunta a lesioni del sinogolo e/ doppio filamento del DNA, le cellule della sindrome UV – sensibile (UV s S) mostrano una normale resistenza al trattamento con agenti ossidanti. Inoltre, utilizzando una batteria di analisi di riattivazione cellulare (HCR) in cui le cellule non danneggiate sono infettate con un plasmide trattato prima della tranfezione ad indurre le basi ossidate, 8-oxoG oppure glicol timina, si è dimostrato che l'espressione del plasmide che riporta il gene LacZ è difettoso nelle cellule CS (sindrome di Cockayne ma non nelle cellule della sindrome UV sensibile. Una possibile spiegazione per questi risultati sbalorditivi è che il difetto di CS (sindrome di Cockayne) non solo elimina TCR (gene del meccanismo di riparo della coppia di trascrizione) ma che coinvolge altre funzioni cellulari quali un bypass trascrizionale di danno ossidativo, processo di danno ossidativo nei mitocondri oppure neuro genesi difettosa.

4) **ALTRE MALATTIE ASSOCIATE A DIFETTO DEI MECCANISMI DI DNA REPAIR**

E' importante considerare che non ci sono casi di non fisiologica alta incidenza di cancro della pelle che possono essere imputati a difetti dei meccanismi di DNA Repair. C è almeno un esempio in cui un paziente ha un normale NER (mecca- nismo di riparazione di escissione di nucletide e non sensibilità alla luce solare, ma presenta numerosi tumori della pelle. D'altra parte, le cellule dell'epiderma di questi pazienti hanno manifestato una ridotta HCR (meccanismo di riparo di trascrizioni in coppia) di plasmidi raportatori irradiati con UV, mentre HCR di plasmidi contenenti sito senza base era normale. L'HCR dei plasmidi irradiati era complimentato da UVDE (una endonucleasi proveniente da Scgizosaccharomyces pombe che taglia il DNA contenente nei siti CPD, 6-4PP, e AP) ma non alcuna delle proteine correlate a XP (xeroderma pigmentosum). Ciò ha suggerito che alcuni

nuovi foto prodotti che sono riconosciuti da UVDE ma non dai fattori XP potrebbero essere responsabili, ma se cosi, la causa per la mancanza di sensibilità al sole resta e-lusiva.

Una sindrome che si presenta con bassa statura, debole udito, invecchiamento pre-coce, telangectasia, degenerazione nervosa, e fotosensibilità, risultando da una sequenza alterata di mutazione non sense (p.Ser22Ile) con alterazione della pro-liberazione dell'antigene del nucleo cellulare (PCNA) è stata descritta alquanto di recente. PCNA è altamente conservato per lo scorrimento cadenzato per il reclutamento della DNA polimerasi e la pro cessazione nella replicazione del DNA e nella riparazione della sintesi. A causa di questo fondamentale suo ruolo, le mutazioni in PCNA che creano in modo importante la sua disfunzione potrebbero essere in ap-parenza incompatibili con la vita. In modo molto interessante, mentre le altera- zioni del gene p.Ser228Ile non appaiono avere effetto sui livelli della proteina oppure sulla replicazione del DNA, le cellule UV irradiate provenienti dai pazienti hanno mostrato sostanziali riduzioni sia sulla sintesi dell'RNA che nella sopravvivenza. Iperpigmentazione è stata riportata in pazienti con anemia di Fanconi con mutazioni in moltissimi geni interessati nel meccanismo di DNA riparo di FA che risolve gli scambi di DNA interfilamento, ma la sensitività al sole è stata ritrovata associata con le mutazioni in LIG4, DNA-PK $_{cs}$, Ku70 e Ku80, proteine che interagiscono con il fattore FA.

CONSIDERAZIONI

Lo spettro di suscettibilità al cancro nelle popolazioni umane varia da essere estre-mamente alto in individui con certe mutazioni nei meccanismi di riparazione del DNA, a gruppi invece con rarità, come per i pazienti con la sindrome di Cockayne (CS) e con la sindome – sensibile ad UV (SV$_S$ S). Gli individui con meccanismo di riparo del DNA idonei che portano polimorfismi in certi geni correlati al meccanismo NER (Riparo per escissione di nucleotide) possono manifestare una

moderatamente alta incidenza di cancro dello stomaco, della prostata, di carcinomi a cellule squamose del capo e del collo, e di altri tipi di cancro, ciò che illustra l'importanza di un bilanciato, finemente armonico sistema dedicato alla eliminazone di lesioni del DNA prima che gli essenziali processi di replicazione possano fissare mutazioni nel genoma.

Le malattie fotosensibili forniscono un barlume nei complessi modelli per affrontare il danno al genoma nelle cellule quando queste sono esposte a fotoni. La cute, che è l'organo più esteso in senso spaziale e rappresenta il bersaglio della luce solare, soffre di una varietà di infiammazioni, correlate alla pigmentazione, invecchiamento precoce e patologie neoplastiche. La correlazione tra il difetto dei meccanismi biochimici di riparo delle lesioni al DNA e le conseguenti malattie gene

TABELLA 3 - MUTAZIONI CHE CAUSANO FOTOSENSIBIITA' NEGLI UMANI

MECCANISMO	SOTTOMECCANISMO	PROTEINA	HUGO ALTRA NOMENC	MALATTIA	FOTOSENSIBILITA'	PREDISPOSIZIONE A CANCRO
NER	GGR + TCR	XPA		XP	+++	+++
NER	GGR + TCR	XPB	ERCC3	XP, P/CS, COFS	+++	+++
NER	GGR	XPC		XP	+++	+++
NER	GGR + TCR	XPD	ERCC2	XP,TTD, XP/CS, XP/TTD, COFS	+ to +++	+ to +++
NER	GGR	XPE	DDB2	XP	+	+
NER	GGR + TCR	XPF	ERCC4	XP, XFE, XP/CS, FA	+	+
NER	GGR + TCR	ERCC1		XFE, COFS, CS		
NER	GGR + TCR	XPG	ERCC5	XP, XP/CS	+ to +++	+ to +++
NER	GGR + TCR	TDDA		TTD	+ to +++	-
NER	TCR	CSA	ERCC8	CS, UVsS	+++	-
NER	TCR	CSB	ERCC6	CS, UVs S, DSC, COFS	+++	-
NER	TCR	UVSSA		VVs S	+++	-
TLS		polŋ		XP	+++	+++
DNA damage response		ATM		AT	telangectasia	

RecQ-like DNA elicasi	WRN	RecQL2	sindrome di Werner	-	+++
RecQ- like DNA elicasi	BLM	RecQL3	sindrome di Bloom	telangectasia	++
RecQ-like DNA elicasi	RTS	RecQL4	sindrome di Rothmund –Thomson	30 % di pazienti	++
RecQ-like DNA elicasi	RTS	RecQL4	PAPADILINO	-	++

ABBREVIAZIONI: XP = xeroderma pigmentosum; CS = sondrome di Cockayne; COFS = sindrome celebro- oculo – facciale – scheletrica; TTD= tri-miodistrofia; XFE, XPF- ERCC1= sindrome progeroide; F.A. = anemia di Fanconi; UVsS = sndrome UV sensibile; AT= atassia telangectasia

tiche hanno prodotto conoscenze meccanicistiche importanti nell'ambito della etiologia di un numero considerevole di fotodermatopatie ereditarie.

Nella Tabella 3 , desunta da " *Photosensitive Human Syndromes* " di Graciela Spi – vak e Philip C. Hanaualt, in Mutat. Res., juin 2015; 776: 24 – 30, sono riporrate le mutazioni che causano la fotosensibilità negli umani

BIBLIOGRAFIA

1) Tur E. (2007): Environmental Factors in Skin Diseases. Tel Aviv.

2) Virginia P. Sybert (2010): Genetic Skin Disordres (Oxford Monographs on Medical Genetics - Vol 21). Oxford University Press.

3) Graciela Spi –vak e Philip C. Hanaualt (2015): Photosensitive Human Syndromes. Mutat. Res., juin 2015; 776: 24 – 30.

4) Russel J. Peter (2014): Genetica. Un approccio molecolare. Pearson Editore. Milano, Torino.

5) Strachan T., Goodship J., Chinney P. (2016): Genetica e Genomica nelle scien. ze mediche. Zanichelli Editore, Bologna,

6) C. Neal Ellis (2011): Inherited Cancer Syndromes. Springer ed. New York, USA.

****

ALBINISMO

L'albinismo è una patologia genetica rara associata ad ipopigmentazione generale ed a specifiche alterazioni oculari, quali trans illuminazione iridea, fondo oculare ipo-

pigmentato, difetti dellarefarazione, ipoplasia maculare e del nervo ottico, fotofobia, nistagmo, strabismo e ridotta acuità visiva. La malattia è caratterizzata da assenza o riduzione della biosintesi della melanina e comprende differenti forme dovute a difetti distiti del meccanismo di sintesi della melanina. La malattia si trasmette con meccanismo autosomico recessivo. Cioè: se una delle due copie del gene imputato è difettosa e l'altra è normale, la condizione non si manifesta: il soggetto, maschio o femmina che sia, risulta porttatore sano.

Il fenotipo clinico dell'albinismo è molto eterogeneo, con manifestazioni oculari e/o cutanee che talora possono non essere specifiche ed esclusive di questa patologia. I geni dell'albinismo codificano per proteine coinvolte nei processi di biosintesi della melanina che avviene all'interno dei melanosomi, all'interno delle cellule chiamate melanociti. La melanina, infatti, è un pigmento contenuto all'interno dei melanociti. Essa è tipicamente composta di due copolimeri: l'eumelanina, di colore nero o marrone, e la feomelanina, di colore giallo o rosso. Oltre ad essere responsabile della colorazione della cute, dei peli e dell'iride, la melanina agisce anche come barriera contro le radiazioni ultraviolette e come agente anti- radicali liberi. I melanociti sono cellule dendritiche specializzate nella sintesi di melanina. E derivano dalle cellule della cresta neurale che, durante lo sviluppo embrionale, si formano a partire dall'ectoderma e dal margine della cresta neurale in formazione. Le cellule della cresta neurale, infatti, sono cellule pluripotenti, in grado di dare origine a gran parte del sistema nervoso periferico, alle ossa cranio facciali, alle cartilagini ed ai melanociti. I melaociti si trovano nell'epidermide, nei bulbi piliferi, nella membrana uveale oculare e nell'epitelio pigmentato dell'iride e della retina. La loro modalità di sviluppo e di differenziazione morfologica differisce tra i tessuti cutanei ed oculari. Infatti, i melanociti dell'epidermide, dei peli e del capelli producono melanosomi contenenti melanina che verranno trasportati nei cheratinociti, mentre i melanociti dell'uvea e delle cellule pigmentali oculari, normalmente, non rilasciano i loro melanosomi. Quindi, la melanogenesi nei melanociti della pelle e

dei capelli dura tutta la vita, mentre a livello delle cellule pigmentate oculari è transeunte. Nell'epitelio pigmentato retinico (EPR), che deriva dal neuroectoderma, la melanogenesi inizia dalla terza o quarta settimana di gestazione e sembrerebbe terminare nei primi mesi di vita. Nell'uvea, che deriva dalle cellule della cresta neurale, i melanociti si sviluppano verso la ventesima settimana di gestazione e continuano a produrre melanina per molti anni. Questi melanociti sono responsabili della pigmentazione dello stroma dell'iride e della coroide che avviene nel periodo post- natale. La sintesi ed il deposito di melanina avvengono nei melanosomi, organelli specializzati localizzati all'interno dei melanociti. I melanosomi presenti nell'epidermide, nei peli, nei capelli e nell'uvea hanno una forma tipicamente ellissoidale e misurano mediamente 0,7 mcm x 0,3 mcm, con una dimensione massima di 1,3 mcm.

L'albinismo oculocutaneo è, quindi, un gruppo di patologie causate da una completa o parziale riduzione della biosintesi della melanina nei melanociti. Attualmente si conoscono sette diverse forme di albinismo oculocutaneo (OCA 1 – 7) causate da mutazioni in geni diversi. Le alterazioni molecolari impediscono il corretto funzionament, smistamento e traffico delle rispettive proteine, con conseguente mancata produzione di melanina e/o maturazione dei melanosomi.

Il fenotipo albino è inoltre presente in alcune sindromi tra cui la sindrome di Hermansky- Pudlak (HPS), la cui manifestazione clinica nei primi anni di vita è sovrapponi- bile a quella dell'albinismo oculocutaneo. Questa sindrome è tipicamente associata ad alterata funzionalità piastrinica e a tendenza ad emorragie. A tuu'oggi, sono noti dieci tipi differenti di Pudlak Syndroma (HPS) causati da mutazioni nei rispettivi geni.

Altre forme sindromi che molto rare presentano il fenotipo albino, quali la sindrome di Griscelli (afferente al gruppo delle immunodeficienze primarie), associata ad anomalie neurologiche ed immunologiche, epatosplenomegalia e ricorrenti infezio-

ni; e la sndrome di Chediak – Igashi, caratterizzata da albinismo parziale associato ad immunodeficienza.

L'albinismo oculocutaneo è una malattia molto rara con incidenza mondiale 1/17.000 con un range che può variare da 1: 10.000 ad 1: 20.000. La prevalenza delle diverse forme varia in modo considerevole nelle diverse popolazioni.

La forma OCA 1 ha una prevalenza di circa 1: 40.000 nella maggior parte della popolazone . E' causata da mutazioni del gene TYR e si manifesta, approssimativamente nel 40 % dei pazienti affetti da OCA di tutto il mondo. Il gene mutato TYR è localizzato sul cromosoma 11q14.2. Esso codifica per la tirosinasi, una proteina di 529 aminoacidi . La tirosinasi è un enzima che catalizza i primi due steps nel meccanismo di biosintesi della melanina, convertendo la tirosina in 3,4-diidrossifenilalanina (L-DOPA) cui segue la successiva reazione di ossidazione della L-DOPA a DOPA chinone.

Esistono due sottotipi di OCA 1, clinicamente distinti, in base all'effetto delle mutazioni in TYR:

OCA1A è generalmente considerata la forma più grave, dovuta alla perdita completa dell'attività tirosina sica. I pazienti OCA1A non sintetizzano melanina per tutta la vita, manifestano cute bianca, capelli, coiglia e sopracciglia bianchi ed iridi fortemente depigmentate, spesso rosse.

OCA1B è la forma meno grave. E' caratterizzata da mutazioni che non aboliscono completamente l'attività della tirosinasi, permettendo accumuli da minimi a moderati di melanina cutanea ed oculare nel corso della vita. Le iridi sono meno pigmentate e possono arrivare ad essere di colore blu-verde.

I difetti oculari associati ad OCA1 sono comuni ad entrambi OCA1A ed OCA1B e la gravità della ipovisione è associata al grado di ipopigmentazione. Esiste poi la forma di OCA1 temperatura sensibile (OCA1 TS) caratterizzata da diminuita

attività tirosina sica a 37 ° C e che può causare una pigmentazione più marcata nelle zone più fredde del corpo (gambe, braccia e torace) ed una ipopigmentazione nelle zone più vascolarizzate (ascelle, pube e cuoio capelluto).

La forma OCA 2 di albinismo oculocutaneo ha una prevalenza di circa 1 : 36.000 nella popolazione europea; nella popolazione africana è la forma più frequente, con una prevalenza di 1 : 10.000 tra gli afro americani. In alcune aree del Sud dell'Africa, probabilmente a causa di consanguineità, la frequenza è di 1: 3.900. E' dovuta amutazioni del gene OCA2, localizzato nella regione 15q11.2-q12. Il gene codifica per una proteina, proteina P, composta da 838 aminoacidi. La proteina P è una proteina di membrana e si trova nei melanosomi ed è composta da 12 domini trans membrana. Risulta implicata nelle varianti polimorfiche del colore della pelle nelle diverse etnie. Essa veicola e stabilizza la tirosina nei melanosomi e contribuisce amantenere costante il corretto pH dei melanosomi. Le sue mutazioni sono all'origine di disturbi della pigmentazione, poiché vengono alterate sia la quantità di tirosina disponibile all'interno dei melanosmi sia la funzione della tirosinasi. Il fenotipo ACA2 ha uno spettro ampio che varia da una minima ad una moderata pigmentazione dei capelli, della cute e dell'iride. Negli Africani e negli Afro-americani questo fenotipo è conosciuto come Brown OCA. Una tipica delezione genica di 2,7 kb del gene OCA 2, che comprende l'esone 7, rappresenta la maggiore causa di albinismo in Sud Africa, Tanzania, Cameroon, Zimbawe ed altre regioni dell'Africa subsahariana. Si manifesta nel 25 - 50 % degli Afro-americani mutati OCA2 ed in circa l'80 % dei Sud Africani, Tanzaniani e neri Africani sub sahariani.

La forma OCA 3, conosciuta anche come forma " rufous ", per il caratteristico colore rosso dei capelli, ha una incidenza nella popolazione africana di 1 : 8.500, mentre è molto rara nella popolazione Caucasica ed Asiatica. E' dovuta a mutazioni del gene TYRP 1, localizzato sul cromosoma 9p23. Questo gene codifica per l'enzima Tyrp 1 (proteina 1 correlata alla tirosinasi), che è una proteina composta da 536 aminoacidi. E' la proteina più abbondante all'interno dei melanosomi e dei

melanociti. Tyrp 1 è conivolto nella biosintesi della melanina e catalizza l'ossidazione dell'acido 5,6-diidrossindolo-2- carbossilico (DHICA) in melanina. Tyrp 1 gioca, quindi, un ruolo fondamentale nello stabilizzare la tirosinasi all'interno del "complesso melanogenico ", associato alla tirosinasi e a Dct (TYRP2), e nel regolare indirettamente la produzione basale di melanina.

La forma OCA 4 di albinismo oculocutaneo rappresenta la forma più comune di albinismo oculocutaneo in Giappone, con una frequenza di circa il 24 % di tutti i casi, mentre nella popolazione di origine europea l'incidenza scende al 5 – 8 %. In Italia, costituisce la terza forma di albinismo oculocutaneo dopo OCA 1 ed OCA 2. E' dovuta a mutazione del gene SLC45A2. Questo gene è costituito da 7 esoni . Esso codifica per una proteina associata ad un trasportatore di membrana (MATP), una proteina di 530 aminoacidi. Essa partecipa per il corretto processa mento e traffico delle proteine dei melanosomi Tyr, Tyrp 1 e Dct (Dyrp2). Il fenotipo clinico mostra un certo grado di eterogeneità, con pigmentazione molto simile a quella degli individui OCA 1, con capelli che presentano alla nascita una quantità minima di pigmento.

Per la forma OCA 5 di albinismo oculocutaneo, scoperta nel 2012 in una grande famiglia del Pakistan, quando è stato mappato il locus OCA 5 in posizone 4q24, ancora non è stato mappato il gene responsabile. Poiché atutt'oggi non è stato individuato il gene causativo (ma solo il locus) non si è potuto stabilire quale sia la sua prevalenza nella popolazione generale. I pazienti presentano caratteristiche cliniche e fenotipiche dell'albinismo oculocutaneo: nistagmo, fotofobia, ipoplesia della fovea, capelli chiari e pelle chiara.

La forma OCA 6 di albinismo oculocutaneo ha una frequenza di circa l'1 % nella popolazione caucasica. E' dovuta a mutazioni nel gene SLC24A5 localizzato sul cromosoma 15q21.1. Il gene è composto da 9 esoni e codifica per una proteina com-

posta da 500 aminoacidi. Essa rientra nella parte di meccanismo trans-Golgi e funziona da scambiatore di cationi regolando la melanogenesi.

Per la forma OCA 7, si fa presente che questa è stata identificata nel 2013 in soggetti albini delle isole Faroe ed in un solo paziente danese. Il gene causativo è C10orf11, localizzato sul cromosoma 11q22.2-q22.3. Questo gene codifica per una proteina composta da 198 aminoacidi che svolge un importante ruolo nella differenziazione dei melanociti. Non esistono, allo stato attuale, dati relativi a popolazioni diverse. I pazienti OCA7 presentano scarsa pigmentazione, nistagmo e transilluminazione iridea

Si ricorda anche l'albinismo oculare OA. Si tratta di una forma di albinismo caratterizzata da ipomelanosi oculare a cui sono associate specifiche anomalie del sistema ottico, tipiche dell'albinismo. Si tratta di meccanismo ereditario legato al cromosoma X di tipo recessivo. Il maschio ha un solo cromosoma X (XY). Pertanto una sola copia di gene difettoso nell'unica X è sufficiente perché la patologia si manifesti. La femmina, invece, avendo due cromosomi X, necesita di due geni mutati nei due cromosomi affinchè la malattia si manifesti. L'albinismo oculare di tipo 1 (OA 1), conosciuto anche come OA di tipo Netteship-Fall, è la forma più comune. La forma OA 1, causata da mutazioni nel gene GPR143, localizzato nel cromosoma Xp22.3, composto da 9 esoni. presenta una segregazione X – linked recessiva ed ha una prevalenza di 1 : 50.000 negli Stati Uniti. Il gene GPR143 è espresso nella pelle e nelle cellule dell'epitelio pigmentato della retina. GPR143 codifica per un recettore associato ad una proteina (GPCR) che si trova nella membrana dei melanosomi, con la porzione N- terminale localizzata nel lume dei melanosomi e la porzione C- terminale nel citosol. La proteina GCPR è coinvolta nella regolazione della biogenesi e della crescita dei melanosomi. Il ligando della proteina OA1 è L-DOPA, che è il prodotto dei primi due steps della biosintesi della melanina. Nei soggetti con proteina OA1 alterata, i melanociti cutanei e dell'epitelio pigmentato della retina presentano melano- somi giganti, denominati

macromelanosomi (MMGs), accanto ai melanosomi normali. Questo fatto indica la presenza di un difetto nella biogenesi dei melanosomi. Infatti, i macromelanosomi si formano, probabilmente, quando i premelanosomi non si separano dal reticolo endoplasmatico e dall'apparato di Golgi. L'accumulo delle proteine quindi causa la distensione dell'organello.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

I tumori cutanei indotti dalla luce ultravioletta, si ritiene, sia naturale che di origine artificiale sono comuni nei soggetti con albinismo dovuto a ridotta o assente protezione attraverso la melanina. Il carcinoma a cellule squamose (SCC) si è visto al primo posto come tumore della cute nei soggetti albini. Sebbene i tumori cutanei non melanoma sono più comuni nei pazienti con albinismo, il nevo displastico ed il melanoma presentano una più alta evidenza diagnostica in questo gruppo a causa della loro conformazione iperpigmentata. Nel loro lavoro Perry P.K. e Silverberg N.B. (2001) (6) riferiscono su due casi di tumori maligni cutanei in pazienti che avevano albinismo oculocutaneo (OCA). Il primo caso insorse all'età di 45 anni in un uomo con albinismo OCA tipo 2 (OCA 2) che sviluppo un grande SSC al naso. Il secondo caso interessò un giovane di 24 anni con sindrome di Hermansky – Pudiak (HPS) che sviluppò un melanoma amelanotico. In entrambi i casi l'ipopigmentazione delle lesioni contribuì ad un ritardo nella diagnosi. Ulteriori osservazioni sono state fatte da Binesh F. ed altri (2010) (7), Pehamberger H. ed altri (1984) (8), Strentker C. ed altri (2000) (9), Kiprono S.K. ed altri (2014) (10), Ruiz – Sanchez D. ed altri (2020) (11), Ave O.O. ed altri (2018) (12), Marti A. ed altri (2017) (13 – 14).

BIBLIOGRAFIA

1) Garrod A.E. (1908): Imborn errors of metabolism. Lecture II. Lancet 2: 73 – 79.

2) King R.A., Hearing V.G., Creel D.J., Oetting W.S. (2001): Albinism. Metabolic and Molecular Bases of Inheritad Disease. Ed 8 Scriver C.R., Beaudet A.L., Sey W.S., Valle D. (eds). McGraw Hill, New Yorck 2001. Text.

3) King R.A., Sunners C.G., Oetting W.S., Freyer J.P., Savage S. (2004): International Albinism Center. Facts about Albinism. The Clinical Spectrum of Albinism in Human 2004. Text.

4) Kugelman T.P., Van Scott E.J. (1961): Tyrosinase activity in melanocytes of human albinos. J. Invest. Dermatol. 37: 73 – 76.

5) Strachan T., Goodship J., Chinney P. (2016): Genetica e Genomica nelle scienze mediche. Edizioni Zanichelli. Bologna.

5 a) Russel Peter J.(2014): Genetica. Un approccio molecolare. Edizioni Pearson. Milano.

6) Perry P.K., Silverberg N.B. (2001): Malignità cutanea nell'albinismo. Cutis. 1 maggio 2001; 67 (5): 427-430.

7) Binesh. F., Akhavan A., Navabi H. (2010): Melanoma maligno nevoide in una donna albina. B.M.J. Case Rep. 6 dicembre 2010.

8) Pehamberger H., Hanigsmann H., Wolf K. (1984): Sindrome del nevo displastico con melanomi amelanotici primari multipli nell'albinismo oculo-cutaneo. J. Am. Acad. Dermatol. 11 (4 pr2): 731-735.

9) Strentker C.J., Mc Cready D., Jimbow K., From L. (2000): Melanoma maligno in un paziente con albinismo oculocutaneo. Cur. Med. Surg. 4 (3): 149- 152.

10) Kiprono S.K., Chaula B.M., Beltraminelli H. (2014): Revisione istologica dei tumori della pelle negli albini africani: una revisione retrospettiva di 10 anni. B.M.C. Cancer 14: 157.

11) Ruiz – Sanchez D., Garabito Solovera E.L., Valtunena J., Agnado Garcia A., Garayar, Cantero M., Martinez Garcia G., Manchado Lopez P. (2020): Melanoma amelanotico in un paziente con albinismo oculo-cutaneo. Dermatol. on line 26(5), 15 maggio 2020.

12) Awe O.O., Azeke T.A. (2018): Tumori cutanei negli albini nigeriani: una rassegna di 22 casi. Niger Surg. 24 (1): 34 -38.

13) Marti A., Lasseaux E., Ezzedine V., Lèautè- Labrèze C., Boralevi F., Paya C., Coste V., Deroissart V., Arvelliller B., Taieb A., Morice-Picard F. (2017): Lezioni di un day hospital: valutazione completa dei pazienti con albinismo in un contesto europeo. Pigment Cell Melanoma Res. 31 (2): 318 – 329.

14) Virginia P. Sibert (2017): Genetic skin disordres. Oxford University Press. London.

****

FATTORI DI RISCHIO DEI TUMORI DELLA CUTE

Nel valutare I fattori di rischio dei tumori della cute, è bene, dapprima trattare l'argomento da un orizzonte più vasto che possa sia fare emergere l'importanza di fattori costituzionali, familiari e genetici, come sopra poi riportato per alcune patologie in rapporto ai fattori ambientali, dove, appare chiaro, le radiazioni ultraviolette naturali (solari) ed artificiali giocano un ruolo fondamentale. Questo paragrafo che segue sarà poi molto utile nella raccolta anamnestica del nostro paziente assicurato. Questo paragrafo gioverà anche nella epicrisi che precederà – o che sarà contestuale – all'applicazione di una corretta metodologia medico – legale per lo studio dei tumori professionali da radiazioni ultraviolette naturali (solari) ed artificiali. Sarà uno strumento molto utile poi nell'epicrisi del rapporto di causazione dei melanomi U.V.R. indotti per cui – come scritto nel paragrafo della Normativa Previdenziale – esiste un assoluto silenzio sul rapporto tra melanoma e U.V.R. sia

nella Tabella delle Malattie Professionali della Gestione Industria che Agricoltura e dove sarà nostra cura fare riferimento a quanto in letteratura scientifica è dato di conoscere ai fini dell'applicazione della Sentenza n. 179 / 1988 della Corte Costituzionale, i cui precetti giurisprudenziali sono stati inseriti nell'articolo 10 del Decreto Legislativo n. 38 del 2000.

Antony R. Young, Lars Olof Bjorn, Johan Moan e Wilelm Nultsh, nel loro volume " Environmental UV Photobiology, Plenum Press. NEW YORK AND LONDON, 1993, hanno analizzato I fattori di rischio per il carcinoma della cute basocellulare e spinocellulare e per il melanoma (1). Così si riporta quanto essi hanno ritenuto di scrivere.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

FATTORI DI RISCHIO PER IL CARCINOMA DELLA CUTE A CELLULE BASALI E SPINOCELLULARE

La causa importante del carcinoma a cellule basali (BCC) e spino cellulare (SCC) nella popolazione Caucasica è la radiazione solare. L'importanza del sole nella eziologia del BCC e del SCC è stata stabilita dalla dimostrazione di una forte e consistente associazione nelle diverse circostanze di un gradiente di risposta (per esempio relazione dose – risposta), e di coerenza con altri dati epidemiologici e di laboratorio. L' associazione con la prossimità dell'equatore, la razza, il gruppo etnico, le aree anatomiche di alta esposizione alla luce solare, e le differenze di genere nelle diverse regioni anatomiche dei tumori sono state molto bene evidenziate. I trends di incidenzanza a seconda dell'ora di esposizione sono anche coerenti con il ruolo prevalente del sole. I fattori di rischio aggiuntivi correlati alla luce solare ed ultravioletta, anche, sono importanti . L'induzione dei tumori derivati dei cheratinociti cutanei da parte delle radiazioni ultraviolette negli animali di laboratorio è stata stabilita bene ed i loro parametri sono stati ben definiti.

Sensibilità alla luce solare. Come è accaduto per il melanoma, gli studi caso – controllo hanno mostrato un rischio per il BCC con caratteristiche che indicano la sensibilità al sole, che include capelli rossi o bioni, colore degli occhi bleu, verde o grigio, carnagione chiara, eredità etnica (l'alto rischio è associato con la discendenza irlandese, gallese e scozzese, la suscettibiltà a scottature e alla tendenza a profonde abbronzature. Sebbene molti di questi studi hanno problemi di metodologia, quali una lieve frequenza di risposta, popolazione dei gruppi di controllo scarsamente definita, difetto di catalogare o sistematizzare in modo adeguato per l'età oppure la inclusione di soggetti non Caucasici (senza analisi di successive stratificazioni), i risultati correlano in modo consistente la sensibilità alla luce solare con il rischio di contrarre BCC. Altri studi sui carcinomi cutanei non- melanoma in cui il BCC è stato il tipo istologico prevalente supportano precedenti analisi di una relazione tra la sensibilità al sole e l'insorgenza di BCC. Diversi studi hanno usato metodi alternativi per confermare l'associazione con la sensiblità al sole. Uno studio prospettico di pazienti che ricevevano fototerapia con psoralene (PUVA) ha confer mato l'associazione del tipo di pelle con BCC. Infine, uno studio di coorte di infermiere negli Stati Uniti ha correlato il BBC con il colore dei capelli (rischio relativo 2,5 per il colore rosso dei capelli contro 0,7 per i capelli neri), con tendenza alle scottature solari (rischio relativo 4,0), e la incapacità a prendere la tintarella (rischio relatvo 2,5). Le misurazioni sperimentali relative alla sensibilità alla luce solare sono state anche studiate in rapporto alla luce solare a causare BCC. La dose minima di eritema (MED) di UVR non era associata al rischio di BCC in diversi studi nei quali i pazienzi con BCC non hanno manifestato avere notato un eritema più intenso e prolungato ed una minore risposta pigmentaria rispetto ai controlli dopo irradiazione ultravioletta.

Anche SCC appare associato con i capelli biondi o rossi, il colore degli occhi bleu, verde o grigio, la carnagione chiara, il carattere etnico, e la sensibilità della cute al

sole, in studi caso- controllo. Studi di fallow-up di pazienti con PUVA hanno anche messo in evidenza una associazione tra SCC e tipi di cute sensibili al sole.

Albinismo. Tra i neri africani, l'incidenza del SCC negli albini è molto alta (approssimaticamente 500 x 10^{-5} / anno in alcuni studi. Gli Africani neri albini hanno anche una alta incidenza di BCC e la Ratio dal BCC sul SSC è tipicamente 0,4 o meno. Simili risultati hanno dato gli Asiatici Indiani albini. Non è stato dimostrato alcun aumento di incidenza di BCC e di SCC tra i pazienti con vitiligine, sebbene reports di SCC si siano mostrati in soggetti con cute affetta da vitiligine.

Esposizione al sole. Il reale tempo nella vita di esposizione al sole è più difficile da accertare rispetto alla sensibilità al sole, e gli studi pubblicati utilizzano didersi metodi per la valutazione. Kopf A. W. e colleghi (1979) (2) hanno richiesto ai parteci- pantgo allo studio il calcolo per numero di ore al giorno utilizzate durante la loro vita all'aperto. Per il BCC il rischio relativo è stato 4,9 per 6 o più ore, e da 3,6 per 6 o più ore, confrontato con il gruppo di riferimento con 0 - 2 ore al giorno. Hogan e colleghi (Hogan D.J ed altri, 1989) (3) hanno osservato un rischio relativo grezzo di 1,4 sia per coloro che utilizzavano 6 oppure più ore al giorno all'aperto durante l'estate che per coloro che utilizzavano 3 o più ore al giorno all'aperto durante l'inverno. Urbach (1972) (4) ha misurato l'esposizione cumulativa al sole da un gruppo combinato di partecipanti allo studio resposti per abitudine, miltari, di persone che effettuavano cure solari, e per motivi di sport ed ha trovato una forte associazione con il BCC (rischio relativo di 9,9 per il gruppo con la più alta esposizione. Analoghe osservazioni sono state fatte per il SCC. Urbach (1972) (4) ha trovato che l'esposizione cumulativa al sole era più strettamente correlata al rischio per SCC (rischio relativo 21,3 per il gruppo con più alta esposizione) rispetto al rischio per BCC, sebbene questo confronto aveva l'elemento confondente dell'età. Aubry e colleghi (1985) (5) hanno anche notato una forte associazione del SCC e l'esposizione al sole (Allison and Wong, 1957) (6). Uno studio proveniente da Saskatchewan ha evidenziato che gli agricoltori

manifestavano un aumentato rischio (Hogan ed altri, 1990) (7) . Infine, in uno studio di uomini di mare del Maryland, un passato di storie ricorrenti di SCC, ma non di BCC, è stato associato con la quantità annuale di intensità di esposizione al sole (Strikland ed altri, 1989; Vitasa ed altri, 1990) (8 - 9).

Danno indotto dal sole. Sia BCC che SCC sono stato correlati ad evidenza di danno sole-indotto come storia di scottature (Hunter ed altri, 1990; Hogan ed altri, 1989; Urback ed altri, 1972) (10 – 3 - 4) ed a segni fisici di irradiazione solare (Engel ed altri, 1988) (11).

Xeroderma pigmentosum (vedi anche il paragrafo relativo amalattie genetiche di maggiore sensibilità alla luce solare ed U.V.). Lo xeroderma pigmentosum è un disordine genetico caratterizzato da difetto del meccanismo DNA – repair e da radiosensibilità marcata. Durante le prime due decadi di vita, i pazienti con questo disordine hanno un rischio notevolmente aumentato di melanoma, tumori della cute non- melanoma e tumori di certe altre sedi (Kraemer ed altri, 1984) (12). I tumori non- melanoma della cute includono sia BCC che SCC, sebbene una maggioranza sono SCC, ed il 97 % insorgono al capo ed al collo (Kremer ed altri, 1987) (13).

Fototerapia con raggi ultravioletti. La fototerapia con psoralene (PUVA) è stata associata allo sviluppo di SCC. Una grande coorte Americana di pazienti trattati con PUVA hanno mostrato avere una incidenza approssimativamente 10 volte aumentata di SSC a 5 – 10 anni dopo l'inizio di PUVA. Coloro che hanno ricevuto le più alte dosi hanno avuto rischio più di 50 volte aumentato di SCC (Stern ed altri, 1988) (14). Lo stesso gruppo ha evidenziato l'incidenza di BCCs più che doppia di quanto atteso nella popolazione generale, ed il rischio relativo per BCC nel gruppo con le più alte dosi di PUVA è stato 7 (Stern ed altri, 1988) (14). Un piccolo aumento nel rischio di SCC è stato evidenziato in un altro studio negli USA (Foreman ed altri, 1989) (15). Studi nelle corti Europee (Eskelinen ed altri, 1985;

Henseler ed altri, 1987) (16-17) non hanno confermato questi risultati, sebbene diversi trends in questi studi parallelamente ai risultati di quelli statunitensi. Si è dibattuto sulla natura e magnitudo delle discrepanze, che possono essere dovute a diversi fattori , includendo le schede delle dosi, la frequenza di sottofondo di SCC , e l'esposizione ad altri agenti cancerogeni.

La letteratura riguardante una associazione i tumori della cute non-melanoma e la fototerapia ultravioletta B (UV- B) è scarsa. Uno studio caso controllo di tumore della cute non-melanoma tra i portatori di psoriasi ha manifestato un rischio relativo di 4,0 per alta esposizione al catrame (usato come farmaco) ed UV- B (Stern ed altri, 1980) (8). Un altro studio ha suggerito un rapporto tra SS ed utilizzo di lampade solari (Aubry e MacGibbon, 1985) (5). Altri studi hanno fallito nel trovare un eccesso di rischio con queste esposizioni) (Maughan ed altri, 1989; Pittelkov ed altri, 1981) (19-20). Uno studio ha evidenziato un eccesso di BCC tra i soggetti con psoriasi, che apparentemente non era attribuibile all'uso di lampade solar, esposizione al catrame, oppure alle radiazioni ionizzanti, sebbene la non accertata esposizione al sole può spiegare questa osservazione (Stern ed altri, 1985) (21).

Altri tipi di radiazione. Successivamente alla loro scoperta, i raggi X hanno manifestato causare SCC sulle superfici esposte. Studi successivi hanno mostrato che la terapia convenzionale con raggi X, acne ed altre dermatopatie benigne è associata con BCC più comunemente che con SCC, in modo particolare per i trattamenti che interessano il volto o il capo. Il periodo di latenza è tipicamente superiore a 20 anni per SCC, e più essere più alto per BCC (è stato riportato fino a 64 anni). L'esposizione ad altri agenti cancerogeni, particolarmente luce solare, appare in aggiunta aumentare il rischio di tumori maligni tra gli esposti ai raggi X (Cade, 1957; Davis ed altri, 1989; Martin ed altri, 1970; Shore ed altri, 1984; Traenkle, 1963; Ron ed altri, 1991; Hildreth ed alti, 1985) (22-23-24-25-26-27-28).

I raggi Grenz (raggi X ultra – molli) sono anche stati associati ad un aumentato rischio di CC (Dabski and Stoll, 1986; Lindelof and Eklund, 1986; Mortensen and Kjeldsen, 1987) (29-30-31). Molti di questi pazienti sono stati esposti ad altri agenti cancerogeni. La magnitudo dell'incremento appare modesta: una grande serie di study con eccellente fallow-up ha mostrato un incremento del 45 % dei tumori della cute diversi dal melanoma e BCC (Lindelof and Eklund, 1986) (30). D'altra parte, la magnitudo dell'aumento nella incidenza è più alto se le sedi cutanee considerate sono state esposte a raggi di Grenz.

Un follow – up di individui esposti alle radiazioni dalla esplosione atomica di Nagasaki ha rivelato anche un marcato incremento di tmori cutanei maligni. I maggiori incrementi sono avvenuti tra le persone che si trovavano nell'epicentro, ed i tumori cutanei sono stati più probabilmente insorti più di 30 anni dopo la esposizione (Sodamori ed altri, 1989) (32). Anelli d'oro contaminati con radon sono stati anche correlati a carcinomi cutanei dopo 30 – 40 anni di periodo di latenza (Callary, 1989; Gerwig and Winer, 1968) (33- 34). I lavoratori di uranio hanno anche un elevato rischio per il BCC (Secova) ed altri, 1978) (35).

Esposizione ad arsenico. L'ingestione di arsenico nell'acqua da bere è stato notato fin dal 1809 produrre tumori della cute. La contaminazione di arsenico nell'acqua da bere è stata responsabile di diverse notevoli epidemie. La " malattia di Reichenstein " ha prodotto un'alta incidenza di malattie maligne per molti anni nella regione vicino a Klodzko, in Polonia, da cui la malattia prende il nome. I fumi arsenicali prodotti dallo smaltimento oro contenente minerali di arsenopirite e di loellingite sono precipitate attraverso la pioggia nel sottosuolo ed hanno contaminato l'acqua da bere. La malattia di Reichenstein è scomparsa dopo che sono stati apportati cam biamenti nelle metodiche di smaltimento, e per l'approviggionamento di acqua sicura è stato provveduto nel 1928 (Neubauer, 1947) (36). Altre aree di esposizione cronica all'arsenico comprendono Cordoba, Argentina (Bergoglio, 1964) (37), Antofagasta, Cile (Zaldivar, 1974) (38), Regione Lagunera, Messico

(Cebriàn ed altri, 1983) (39), ed altrove, sebbene non tutti questi siti sono stati correlati a tumori maligni (Morton ed altri, 1976) (40). Un episodio in Taiwan è particolarmente degno di nota per ricerche epidemiologiche di " Piedi neri " e l'associazione con tumori maligni cutanei, cheratosi e mutamenti nella pigmentazione, che ha documentato la loro associazione con concentrazioni di arsenico nell'acqua da bere dei pozzi artesiani (Tseng, 1977; Tseng ed altri, 1968; Chen e Wang, 1990) (41 – 42 – 43). Molti dei tumori maligni erano invasivi oppure in CCS in situ (Yeh edaltri, 1968) (44). Le esposizioni lavorative all'arsenico hanno principalmente coinvolto insetticidi ar- senicali e polveri arsenicali utilizzate per il trattamento della scabbia nelle mandrie di pecore. La causa predominante dei tumori arsenico – correlati, arsenico contenuto nelle preparazioni medicinali, quali la soluzione di Fowler, la soluzione di Donovan e le pillole Asiatiche, è stata correlata ai tumori maligni prima di cento anni fa (Eggers, 1932; Hutchinson, 1887) (45 – 46), ancora casi continuano ad essere riportati (Jackson and Grainge, 1975) (47), e l'autore è consapevole di almeno un paziente che ha preso un medicamento arsenicale durante i suoi viaggi in Europa nel 1980. I prodotti arsenicali sono molto spesso usati per la terapia della psoriasi, fatto che può spiegare le associazioni riportate di tumori della cute non melanoma con la presenza di psoriasi (Neubauer, 1947; Currie, 1947) (48 - 49).

Fuliggine, Olio di Scisto, e catrame e prodotti del petrolio.

Lo studio della cancerogenesi chimica negli umani può essere considerata risalire nel 1775 con Percival Pott, che ha osservato che il cancro dello scroto " sembra derivare la sua origine da un deposito di fuliggine nelle pliche dello scroto " tra gli uomini che lavorano come spazzacamini (Levin, 1963; Pott, 1963; Potter, 1963) (50 -51 – 52). Il carbone, la pece, il catrame, l'olio di scisto e gli oli tagliati, ed altri

prodotti del petrolio sono stati fin dall'inizio implicati, particolarmente in settori lavorativi, quali i filatori esposti all'olio di scisto nell'industria del cotone (Gordon and Siverstone, 1976; Hueper, 1963) (53 – 54). Le condizioni di lavoro e gli standard sanitari nei paesi in via di sviluppo sono oggi in modo marcato superiori a quelle che erano pre- valenti per l'ottanta per cento in Inghilterra, e la concentrazione di questi agenti chimici ha causato i tumori corrispondenti (Eggers, 1932; Wterhouse, 1971) (45 - 55). Un recente studio del cancro dello scroto negli Stati Uniti ha mostrato sia la sua rarità (1 caso per 2 milioni uomini / anno) e l'apparente assenza di plausibili espo- sizioni lavorative in moltissimi casi (A.L. Weinstein ed altri, 1989) (56). Le esposizioni agli agenti cancerogeni provenienti dalla terapia della psoriasi – comprendente catrame, arsenico e PUVA – e dalla infezione con papilloma virus possono rappresentare i più comuni fattori eziologici del carcinoma dello scroto (Andrews ed altri, 1991; Stern, 1990) (57 -58).

Immunosopressione. Tra i pazienti trapiantati che hanno ricevuto un trapianto, l'incidenza del SCC è particolarmente alta. Il rischio di BBC può essere ben elevato ma di minor grado (Kinlen ed altri, 1983) (59). La magnitudo della incidenza può essere associata a più latitudini delle zone equatoriali di residenza, più alta sensibilità al sole ed alla esposizione solare prima che al trapianto, sebbene l'espo- sizione al sole dopo trapianto non appare costituire un fattore predominante (Boyle ed altri, 1984; Kelly ed altri, 1987) (60 - 61). Un grande successione di studi canadesi hanno evidenziato un aumento del rischio di SCC di diciotto volte superiore dopo trapianto renale (Gupta ed altri, 1986) (62). Altri studi hanno e- videnziato analoghi trends ed hanno anche mostrato un accresciuto rischio di me – tastasi tra i pazienti con SCC trapiantati (Gupta ed altri, 1986; Disler ed altri, 1981; Hoxstell ed altri, 1977; Koranda ed altri, 1974; Penn, 1987) (62 – 63 – 64 – 65 – 66). I pazienti con micosi fungoide hanno anche una aumentata incidenza di tumori della cute non – melanoma, particolarmente SCC (Abel ed altri, 1986; Kravitz and

McDo- nald, 1978; Vonderheid ed altri, 1989) (67 – 68 - 69). Oltre alla immunosoppres- sione da parte del linfoma, essi sono particolarmente esposti a trattamenti che pos- sono causare tumore, che comprendono la mostarda azotata, l'irradiazione e PUVA. Infine, sono state osservate le associazioni di entrambe le malattie e della leucemia linfatica cronica con il cancro della cute non-melanoma (Eascott, 1963; Kaldor ed altri, 1987) (70 – 71). L'immunosoppressione dovuta ad UVR può costituire un meccanismo attraverso cui la luce solare induce il cancro (Kripke, 1988; Morison, 1989) (72 – 73).

Dieta e fumo di tabacco. I retinoidi sintetici sono stati utilizzati successivamente per ridurre l'incidenza del cancro della cute non- melanoma nei pazienti con xero- derma pigmentosum e carcinoma a cellule basali (Golberg ed altri, 1989; Hodak ed altri, 1987; Kraemer ed altri, 1988) (74 – 75 – 76), ed è stato ritenuto che è utile in alcuni pazienti con molto alto rischio (Peck ed altri, 1982) (77). Cionondimeno, nessuna consistente associazione è stata dimostrata tra il BCC oppure il SCC e la dieta, includente l'uso di selenio, vitamina A, carotene ed altri alimenti (Hunter ed altri, 1990; Clark ed altri, 1984, 1987) (78 – 79 - 80). Uno studio caso – controllo con una povera frequenza di risposta ha suggerito una associazione tra il fumo e SCC (Aubry and MacGibbon, 1985) (81), sebbene un altro studio no (Hogan ed altri, 1990) (82). Un successivo studio di coorte non ha trovato alcuna associazione tra il fumo di tabacco e BCC (Hunter ed altri, 1990) (83).

Papillomavirus umano. I papilloma virus umani (HPVs) sono piccoli virus a DNA che molto comunemente causano protuberanze di piccolo potenziale cancerogeno (Cobb, 1990; Howley and Schlegel, 1985) (84 – 85). D'altra parte, alcuni tipi di HPV (particolarmente il tipo 16) hanno mostrato essere correlati ad SCC in diversi studi (Howley, 1987; Syrjanen, 1987; Pierceall ed altri, 1994) (86 – 87 – 88). L'evidenza è particolarmente importante nei gruppi di pazienti affetti da carcinoma genitale, comprendenti il carcinoma CSS della cervice uterina, del pene, dell'ano (Boon ed altri, 1989; Holly ed altri, 1989; Zur, 1989) (89 – 90 – 91). Tra i

pazienti con epidermodisplasia verruciforme, SCC è stato associato con una varietà di tipi di HPV, di cui 5 sono i più frequenti (Ostrow ed altri, 1982; Yutsudo ed altri, 1985) (92 - 93). Questi pazienti abitudinariamente sviluppano SCC su sedi del corpo esposte al sole, e SCC appare essere non comune tra gli umani di carnagione nera con epidermodisplsasia verruciforme (Jacyk and Subbuswamy, 1979) (94); perciò, la luce solare appare costituire un importante cofattore nella eziologia del SCC associato ad HPV in questo gruppo di pazienti . Una simile relazione può essere pertinente ad alcuni pazienti affetti da SCCs con trapianto renale (Boyle ed altri, 1984; Lutzner ed altri, 1983; Dyall – Smith ed altri, 1991) (95 – 96 - 97). Recentemente, diversi articoli scientifici di SCC cutanei non genitali associati a HPV, particolarmente SCC delle dita, sono stati pubblicati (Grimmel ed altri, 1988; Kawashima ed altri, 1986; Moy ed altri, 1989; Ostrow ed altri, 1989; Eliezri ed altri, 1990; Kettler ed altri, 1990; McDonnel ed altri, 1989; Ashinoff ed altri, 1991) (98 – 99 – 100 – 92 – 101 – 102 – 103 – 104). In più tipici SCCs su pelli esposte al sole, di individui diversamente sani, il ruolo dell'HPV (sem- mai), rimane da determinare (Kawashima ed altri, 1990; Quan and Moy, 1991) (105 - 106). L'epidemiologia del cancro alla pelle non-melanoma dei genitali segue diversi meccanismi rispetto a quelle sedi di regioni anatomiche irradiate da UV.

Scottature, cicatrici, infiammazione cronica ed altre dermatosi. Altre eziologie del BCC e del SCC sono state individuate, largamente sulla base di quanto sopra elencato nel titolo del paragrafo. L'ulcera di Marjolin è un carcinoma che si manifesta su di una cicatrice della cute, sebbene in antica letteratura la sua definizione era più ampia. I cancri di cicatrici di scottature sono in modo predominante SCCs e tipicamente hanno un periodo di latenza di decadi (MacDonald and Bubendorf, 1964; Ikegawa ed altri, 1989; Mosberg ed altri, 1988; Novick ed altri, 1977; Treves and Pack, 1930) (107 – 108 – 109 – 110 - 111). Altri tipi di insulti termici, quali l'eritema ab igne e la frostbite, sono stati correlati a SCC (DiPirro and Conway, 1966; Peterkin, 1955) (112 – 113). In alcune aree, i costumi locali

possono dar luogo ad un'alta prevalenza di lesioni termiche, di qui un'alta proporzione di SCC che provengono da questa fonte. Per esempio, nel Kashmir una pentola addossata nella regione dell'addome e contenente sostanze che scottano oppure carbone è stata utilizzata per riscaldare, ed è correlata a casi di SCC (" Kangri cancer ") (Mulay, 1963) (114). In modo analogo in Lanchow, nella Cina del Nord Ovest), il dormire su letti riscaldati con mattoni caldi è stato correlato con tumori " Kang " della cute sopra la regione del trocantere (Laycock, 1948) (115). Cicatrici di diversa origine (comprendenti vaccinazioni, traumi non termici, lupus vulgare, lupus discoide e la distrofia recessiva epidermolitica bollosa) sono state associate a BCC oppure SCC in moltissimi casi (Arons ed altri, 1965; Belisario, 1959; Dix, 1960; Gardiner, 1959; Marmelzat, 1968; Noodeleman and Pollack, 1986) (116 – 117 – 118 – 119 – 120 – 121). Altri processi infiammatori cronici, quali tratti di cavità dovuti ad osteomielite ed idradenite superlativa, lichen planus, cromo blastomicosi, lombo micosi, filiarosi cronica, necrobiosi lipoidea diabetica, infezioni erpetiche, acne conglobata, malattia di Hansen, ed altre ulcere croniche ed infezioni, sono state ritenute dare origine a SCC e, forse occasionalmente, a BCC, in casi di individui pubblicati come case report o serie di casi (Chakravorty and Dutta-Choudhuri, 1968; Sedlin and Fleming, 1963; Wyburn-Mason, 1955, 1957) (122 – 123 – 124). " Dhoti cancer " negli uomini e " sari " cancer nelle donne sono SCCs, tipicamente localizzati sulla vita del corpo a livello della cintura, dovuta ad irritazione cronica da parte di abbigliamenti consumati in molti umani dell' Asia del Sud, da cui questi tipi di tumore hanno preso il nome (Charkravorty and Dutta – Choudhuri, 1968; Paymaster ed altri, 1971) (122 – 125). Il nevo sebaceo può dare origine a BCC e, raramente, SCC (Jones and Hevyl, 1970) (126). Alcune altre dermatosi e sindromi, quali la porocheratosi di Mibelli (e, in isolati casi, altre forme di porocheratosi), eruzioni cutanee severe dovute a quinacrina, e cheratiti, ittiosi, e sindrome di sordità (KID), sono state riportate dare origine a SCC (Bauer, 1981; Cort and Abel-Aziz, 1972; Grob ed altri, 1987; Guss ed altri, 1971; Hazen ed altri, 1989; Shrum ed altr, 1982) (127 – 128 – 129 – 130 – 131 – 132). Sono anche

stati riportati casi di SCC in tubi di cute utilizzati per la ricostruzione ante toracica esofagea ed in cisti epidemiche (Nakayama ed altri, 1971; Shah ed altri, 1989) (133 – 134). BCC è stato ri- portato nella sindrome di Rombo (Michaelson ed altri, 1981) (135). La sindrome del nevo della cellula basale è un disordine genetico autosomico dominante che interessa organi multipli che comprendono anche il sistema della cute (Gorlin, 1987) (136). Gli individui affetti hanno una straordinariamente alta frequenza e molteplicità di BCCs.

BIBLIOGRAFIA

1) Antony R. Young, Lars Olof Bjorn, Johan Moan, Wilhelm Nultsh: Environmental U.V. Photobiology. Plenum Press – New York and London. 1993.

2) Kopf A.W. (1979): Computer analysis of 3531 basal cell carcinomas of the skin. J. Dermatol. 6: 267 – 281.

3) Hogan D.J., To T., Gram L., Wang D., Lane P.R. (1989): Risk factors for basal cell carcinoma. Int. J. Dermatol. 28: 591 – 594.

4) Urbach F., Rose D.B., Bonnen M. (1972): Genetic and Environmental interactions in skin carcinogenesis. In: " Environmental and cancer ". William and Wilikins. Baltimore, pp. 335 – 371.

5) Aubry F., MacGibbon B. (1985): Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 55: 907 – 911.

6) Allison S.D., Wong .L. (19579: Skin cancer: Some etnic diiferences: Arch. Dermatol. 76: 737 – 739.

7) Hogan D.J., Lane P.R., Gram L., Wong D., Lane P.R. (1989): Risk factors for basal cell carcinoma. Int. J. Dermatol. 28: 591 – 594.

8) Strickland P.T., Vitasa B.C., West S.K., Rosenthal F.S., Emmot E.A., Taylor H.R. (1989): Quantitative carcinogenesis in man: Solar ultraviolet B dose dependence of the skin cancer in Mayriland Watermen. J. Natl. Cancer Inst. 81: 1910 – 1913.

9) Vitasa B.C., Taylor H.R., Strickland P.T., Rosenthal F.S., West S., Abbey H., Ng S.K., Munoz B, Emmet E.A. (1990): Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Mayriland watermen. Cancer 65: 2811- 2817.

10) Hunter D.J., Colditz G.A., Stampfer M.J., Rosner B., Willett W.C., Speizer F.E. (1990): Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. Am. Epidemiol. 1: 13-23.

11) Engel A., Johnson M.L., Haynes G.S.(1988): Health effects of sunlight exposure in the United States: Results from the first National Health and Nutrition Examina – tion Survey. 1971 – 1974. Arch. Dermatol. 124: 72 – 79.

12) Kraemer K.H., Lee M.M., Scotto J. (1984): DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia. Carcinogenesis 5: 511- 514.

13) Kraemer K.H., Lee M.M., Scotto J. (1987): Xeroderma pigmentosum: Cutaneous ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. Archiv. Dermatol. 123: 241 – 250.

14) Stern R.S., Lange R. ed altri (1988): Non melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J. Invest. Dermatol. 91: 120 – 124.

15) Foreman A. B., Roenigk H.H., Caro W.A., Magid M.L. (1989): Long –term follow-up of skin cancer in the PUVA- 48 copperative study. Archiv. Deramatol. 125: 515-519.

16) Eskelinen A., Holme K., Lassus A., Idanpaan – Heikkila J. (1995): Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. Photodermatology 2: 10-14.

17) Henseler T., Christophers E., Honigsman H., Wolff K. ed altri (1987): Skin tumors in the European PUVA study: Eigth –years follow – up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. J. Acad. Dermatol. 16: 108 – 116.

18) Storn R.S., Zierler S., Parrish J.A. (1980): Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. Lancet 1: 732-735.

19) Maughan W.Z., Muller S.A., Perry H.O., Pittelkow M.R., O'Brien P.C. (1980): Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar: A 25 year follow-up study. J. Am. Acad. Dermatol. 3: 612 – 615.

20) Pittelkow M.R., Perry H.O., Muller S.A., , Maughan W.Z., O'Brien P.C. (1981) Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar: A 25 – year follow- up study. Arch. Dermatol. 117: 465 – 468.

21) Stern R.S., Scotto J., Fears T.R. (1985): Psoriasis and susceptibility to non mela – noma skin cancer. J.Am. Acad. Dermatol. 12: 67 - 73.

22) Cade S. (1957): Radiation induced cancer in man. Br. J. Radiol. 30: 393- 402.

23) Davis M.M., Hanke C.W., Zollinger T.W., Montebello J.F., Hornback N.B.., Norins A.L. (1989): Skin cancer in patients with chronic radiation dermatitis. J. Am. Academ. Dermatol. 20: 608 – 616.

24) Martin H., Strong E., Spiro R.H. (1970): Radiation – induced skin cancer of the head and neck. Cancer 25: 61 – 71.

25) Shore R.E., Albert R.E., Read M., Harley N., Pasternack B.S. (1984): Skin cancer incidence among of the scalp. Radiat. Res. 100: 192 – 204.

26) Fraenkle H.L. (1963): X- ray induced skin cancer in man. Natl. Cancer Inst. Monogr. 10: 423 – 432.

27) Ron E., Modan B., Preston D., Alfandary E., Stovall M., Boice J.D. (1991): Radiation induced skin carcinomas of the head and neck. Radiat. Res. 125: 318 – 325.

28) Hildreth N.G., Shore R.E., Hampelmann L.H., Rosenstein M. (1985): Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for timic enlayement. Radiat. Res. 102: 378: 391.

29) Dabski K., Stoll H.L. (1986): Skin cancer caused by Grenz rays. J. Oncol. 31: 87-93.

30) Lindelof B., Eklund G. (1986): Incidence of malignant skin tumors in 14.140 patients after Grenz – ray treatment for benign skin disordres. Arch. Dermatol. 122: 1391- 1395.

31) Mortensen A.C., Kjeldsen H. (1987): Carcinomas following Grenzray treatment of benign dermatoses. Acta Derm. Venereol. 67:523 – 525.

32) Sadamori N., Nine M., Hori M. (1989): Skin cancer among atom bomb survivors. Lancet 1: 1267.

33) Callary E.M. (1989): Cancer caused by radioactive gold rings. Canc. Med. Ass. J. 141: 507.

34) Gerwig T., Winer N.M. (1968): Radioactive jewerly is cause of cutaneous tumor. J. Am. Med. Assoc. 205: 595 – 596.

35) Secova' M., Sevc J., Thomas J. (1978): Alpha irradiation of the skin and the possibility of late effects. Health. Physic. 35: 804 – 806.

36) Newbauer O. (1947): Arsenical cancer. A review. Br.J. Cancer 1: 192 – 251.

37) Bergoglio R.M. (1964): Mortalidad por cancer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Cordoba. Repubblica Argentina. Prensa. Med. Argent. 51: 994-998.

38) Zaldivar R. (1974): Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. Beitr. Pathol. Bd. 151: 384 - 400.

39) Cebrian M.E. (1983): Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Human Toxicol. 2: 121-133.

40) Morton W., Starr G., Pohl D., Storner J., Wagner S., Weswig P. (1976): Skin cancer and water arsenic in Lane Country, Oregon. Cancer 37: 2523- 2532.

1) Tseng W.P. (1977): Effects and dose – response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. Environ. Health Perspect. 19: 109 – 119.

42) Tseng W.P., Chu H.M., How S.W., Fong J.M., Lin C.S., Yeh S. (1968): Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. J. Natl. Cancer Inst. 40: 453 – 463.

43) Chen C-J, Wang C-J (1990): Ecologic correlation between arsenic level i well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. Cancer Res. 50: 5470-5474.

44) Yeh S., How S.W., Lin C.S. (1968): Arsenical cancer of skin: Histologic study with special reference to Bowen's disease. Cancer 21: 312-339.

45) Eggers H.E.(1932): The etiology of cancer: II. Initiation. Arch. Pathol. 13: 112 – 150.

46) Hutchinson J. (1987): Arsenic cancer. Br. Med. J. 2: 1280- 1281.

47) Jackson R., Grainge J.W. (1975): Arsenic and cancer. Can. Med. Assoc. J. 113: 396 – 399.

48) Neubauer O. (1947): Arsenical cancer: A review. Br. J. Cancer 1: 192 – 251.

49) Currie A.N. (1947): The role of arsenic in carcinogenesis. Br. Med. Bull. 4: 402-405.

50) Levin M.L. (1963): Addendum. In: Urbach F. Conference on Biology of cutaneous cancer. Natl. Cancer Inst. Monogr. 10: 653 - 656,

51) Pott P. (1963): Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet. London, Haves, Clarke and Collins 1775: 63-58. Repro – duced in: Urbach F. Ed. Conference on Biology of cutaneous Cancer. Natl Cancer Inst. Monograph 10: 1 – 6.

52) Potter M. (1963): Perivall Pott's contribution to cancer research. In: Urbach F. ed Conference on Biology of Cutaneous Cancer. Natl. Cancer Inst. Monogr. 10: 1-6.

53) Gordon D., Silverstone H. (1976): Worldwide epidemiology of premalignant and malignant cutaneous lesions. In: Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management (R. Andrade et al. Eds), Saunders, Philadelphia pp. 405 – 434.

54) Hueper W. (1963): Chemically induced skin cancers in man. Natl. Cancer Inst. Monogr. 10: 377 – 391.

55) Waterhouse J.A.M. (1971): Cutting oils and cancer. Am. Occup. Hyg. 14: 161-170.

56) Weinstein A.L., Howe M.L., Burnett W.S. (1989): Sentinel health event surveillance: Skin cancer of the scrotum in New York State Am. J. Public Health 79: 1513- 1515.

57) Andrews P.E., Farrow G.M., Oesterling J.E. (1991): Squamous cell carcinoma of the scrotum: Long – term following of 14 patients. J. Urol. 146: 1299- 1304.

58) Stern R.S. (1990): Photochemiotherapy follow- up Study Genital tumors among men with psorias exposed to psoralen and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultra-violet B radiation. N. Engl. J. Med. 322: 1093 – 1097.

59) Kinlen L., Doll R., Peto J. (1983): The incidence of tumors in human transplant recipients. Transplantion Proc. 15: 1039 – 1042.

60) Boyle J., Mackie R.M., Briggess J.D., Junor B.J.R., Aitchison T. C. (1984): Cancer, warts, and sunshire in renal translant patients: A case control study. Lancet 1: 702-705.

61) Kelly C.E., Mahony J.F., Sheil A.G.R., Meikle W.D., Tiller D.S., Horvath J. (1987): Risk for skin carcinogenesis in immonosoppressoned kidney transplant recipients. Clin. Transplantation 1: 271-277.

62) Gupta A.K., Cardella C.J., Haberman H.F. (1986): Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplant. Arch. Dermatol. 123:1288-1293.

63) Disler P.B., MacPhail A.P., Meyers A.M., Myburg J.A. (1981): Neoplasia after succesful renal transplantation. Nephrol. 29:119-123.

64) Hoxtell E.O., Mandel J.S., Murray S.S., Schurmann L.M., Goltz R.W. (1977): Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. Arch. Dermatol. 113: 436-438.

65) Koranda F.C., Dehmel E.M., Kahn G., Penu I. (1974): Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. J.A.M.A. 229: 419-424.

66) Penu I. (1987): Neoplastic consequences of transplantation and chemiotherapy. Cancer Detection Prevention Sppl. 1: 149-157.

67) Abel E.A., Sendagosta E., Hoppe R.T. (1986): Cutaneous malignances and metastsatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 14: 1029- 1038.

68) Kracitz P.H., McDonald (1978): Topical nitrogen mustard induced carcinogenesis. Acta Dermat. Venereol. 58: 421 – 425.

69) Vonderheid E.C., Tan E.J., Kantor A.F., Shranger L., Micaily B., Van Scott. E.J.: Long term efficacy, in relative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 20: 416-428.

70) Eascott D.F. (1963): Epidemiology of skin cancer in New Zeland. Natl. Cancer Inst. Mongr. 10: 141 – 151.

71) Kaldor J.M., Day N.E., Band P., Choi N.W., Clarke E.A., Colemann M.P., Hakama M., Kock M., Langmark F., Neol F.E., Petterson F., Pompe-Kim V., Prior B., Storm H.H. (1987): Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer, and Hodgkin's disease: An international collaborative study among cancer registries. Int. J. Cancer. 39: 571- 585.

72) Kripke M.L. (1988): Impact of ozone depletion on skin cancers. J. Dermatol. Surg. Oncol. 14: 853 – 857.

73) Morison W.L. (1989): Effects of ultraviolet radiation in the immune system in humans. Photochem. Pgotobiol. 50: 515 – 524.

74) Golberg L.H., Hsu S.H., Alcoly J. (1989): Effectivennes of isotreninoin in preventing the appeareance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. J. Am. Academ. Dermatol. 21: 144 – 145.

75) Hodak E., Ginzburg A., David M., Sandbank M. (1987): Etretinate treatment of the nevoid basal cell carcinnoma syndrome: Therapeutic and chemopreventive effect. Int. J. Dermatol. 26: 606- 609.

76) Kraemer K.H., DiGiovanna J.J., Moshell A.N., Tarone R.E., Peck G.L. (1988): Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N. Engl. J. Med. 318: 1633 – 1537.

77) Peck G.L., Grose E.G. Butkus D., DiGiovanna J.J. (1982): Chemoprevention of basal cell carcinoma with isocretinoin. J. Am. Academ. Dermatol.

78) Hunter D.J., Colditz C.A., Stampfer M.J., Rosner B., Willet W.C., Speizer F.E. (1990): Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. Am. Epidemiol. 1: 13-23.

79) Clark L.C., Graham G.F., Crounse K.G., Guimson R., Hulke B., Shy C.M. (1984): Plasma selenium and skin neoplasms: A case – control study. Nutr. Cancer 6: 13-21.

80) Clark L.C., Tunbull B.W., Graham G., Hulka B.S., Bray J., Shy C.M. (1987): Non melanoma skin cancer and plasma selenium: A perspective cohort study, in " International Symposium on Selenium in Biology and Medicine. G.F. Coombs J.E. Spalle – holz, O.A. Levander and J.E. Oldfield (eds), AVI Publishing, New York pp. 1122 - 1134.

81) Aubry F., MacGibbon B. (1985): Risk factors for squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 55: 118-123

82) Hogan D.J., Lane P.R., Gran L., Wong D. (1990): Risk factors for squamous cell carcinoma of the skin in Sasketchevan, Canada. J. Dermatol. Sci. 1: 97 – 102.

83) Hunter D.J. Colditz G.A., Stampfer M.J., Rosner B., Willett W.C., Speizer F.E. (1990): Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. Amm. Epidemiol. 1: 13-23.

84) Cobb M.W. (1990): Human papillomavirus infection. J. Am. Academ. Dermatol. 22: 547- 566.

85) Howley D.M., Schlegel R. (1985): The human papillomaviruses: An overview. Am. J. Med. Suppl. 2 A: 155 – 158.

86) Howley D.M. (1987): The role of papillomaviruses in human cancer. Important Adv. Oncol. 55- 73.

87) Syrianen K.J. (1987): Human papillomaviruses (HPV) infections and their associations with squamous cell neoplasia. Arch. Geshwulstforsch 57: 417 – 443.

88) Pierceall W.E., Goldberg L.H., Ananthaswamy H.N. (1991): Presence of human papillomaviruses type 16 DNA sequences in human nonmelanoma skin cancers. J. Invest. Dermatol. 117: 465 – 468.

89) Boon M., Susanti I., Tasche M.G.A., Kok L.P. (1984): Human papillomavirus (HPV) associated male and female genital carcinomas in Hindu population: The male as vector and victim. Cancer 64: 559- 565.

90) Holly E.A., Wittemore A.S., Asku D.A., Ahn D.K., Nickoloff B. J., Kristiansen J.J. (1989): Anal cancer incidence: Genital warts, anal fissure or fistula, hemorroidis, and smoking. J. Natl. Cancer Inst. 81: 1726 – 1731.

91) Zur Hansen H . (1989): Papillomavirus in anogenital cancer: The dilemma of epidemiologic approaches. J. Natl. Cancer Inst. 81: 1680 – 1682.

92) Ostro W., Bender M, Nimura M., Seki T., Kawashima M., Pass F., Faras A.J. (1982): Human papilloma virus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cell from patients with epidemodysplasia verruciformis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79: 1634 – 1638.

93) Yutsudo M., Shimakaga T., Hakura A. (1985): Human papilloma virus type 17 DNA in skin carcinoma tissue of a patient with epidermodysplasia verruciformis. Virology 144: 295 – 298.

94) Jacyk W.K., Subbunswamy S.G. (1979): Epdermodysplasia verruciformis in Nigerians. Dermatologica 159: 256 – 265.

95) Boyle J., Mackil R.M., Briggs J.D., Junor B.J.R., Aitchison T.C. (1984): Cancer, wats and sunshire in renal transplant patients: A case control study. Lancet 1: 702 -705.

96) Lutzner M.A., Orth G., Dutronquay V., Ducasse –F, Kreis M., Crasnier J. (1983): Detection of human papilloma virus type 5 DNA in skin cancer of an immunosuppressed renal allograft recipient. Lancet 2: 422- 424.

97) Dyall – Smith D., Trowell H., Mark A., Dyall –Smith M. (1991): Cutaneous squamous cell carcinomas and papillomaviruses in renal transplant recipients: A clinical and molecular biological study. J. Dermatol. Sci. 2: 139-146.

98) Grimmel M., Devilliers E-M, Neumann C., Pawlita M., Zur Hansen M. (1988): Characterization of a new human papillomavirus (HPV 4) from discriminated warts and detection of its DNA in some skin carcinomas. Int. J. Cancer. 41: 5 – 9.

99) Kawashima M., Jablonska S., Favre M., Obalalek S., Croissant O., Orth G. (1986): Characterization of a news type of human papillomaviruses found in a lesion of Bowen' s disease of the skin. J. Virol. 57: 588- 692.

100) Moy R.L., Eliezri Y.D., Nuovo G.J., Zitelli J.A., Bennett R.G., Sieverstein S. (1999): Human papillomaviruses type 16 DNA in peringual squamous cell carcinomas. J. Am. Med. Assoc.: 261: 2669-2673.

101) Eliezri Y.D., Silverstein S.J., Nuovo G.J. (1990): Occurrence of haman papillomaviruses type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms 1990. J. Am. Acad. Dermatol. 23: 836-842.

102) Kettler A.H., Putledge M., Tschen J.A., Buffone C. (1990): Detection of human papillomavirus in urogenital Bowen's disease by in situ DNA hybridation. Arch Dermatol. 126: 777 – 781.

103) McDonnel J.M., McDonnel P.J., Stout W.C., Martin W.J. (1989): Human papillomavirus DNA in a recurrent squamous carcinoma of the eyelid. Arch. Opthamol. 107: 1631 – 1634.

104) Ashinoff R., Li J.J., Jacobson M., Friedman-Klein A-E, Geronenuis R.G. (1991): Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the nail bed and finger determined by polimerase chain reaction. Arch. Dermatol. 127: 1813-1818.

105) Karwashima M., Favre M., Obalek S., Jablouska S., Orth G. (1990): Premali – gnant lesions and cancers of the skin in the general population: Evaluation of the role of human papillomaviruses. J. Invest. Dermatol. 95: 537- 542.

106) Quan M.B., Moy R.L. (1991): The role of human papillomaviruses in carcinoma. J. Am. Acad. Dermatol. 25: 698 – 705.

107) Macdonald E.J., Bundendorf E. (1964): Some epidemiologic aspects of skin cancer. In " Tumors of the skin ", Year Book Medical Publisher. Chicago. Pp. 23-65.

108) Ikegawa S., Saida T., Takizawa Y., Tokuda Y., Ito T., Frjioka F., Sakaki T., Uchida N., Arase S., Takeda K. (1989): Vimentin-positive squamous cell carcinoma arising in a burn scar. Arch. Dermatol. 125: 1672 – 1676.

109) Mosberg C.S. (1988) Burn scar carcinoma of the head and neck. Arch. Otolaryng. Head Neck Surg. 114: 1038 - 1040.

110) Novick M., Gard D.A., Hardy S.B., Spira M. (1977): Burn scar carcinoma: A review and analysis of 46 cases. J. Trauma 17: 809 – 817.

111) Treves N., Pack G.T. (1930): The development of cancer in burn scars. Surg. Gynecol. Obtrtet. 51: 749-782.

112) DiPirro E., Conway H. (1966): Carcinoma after frostbite: A case report. Plast. Reconstr. Surg. 38: 541 – 543.

113) Peterkin G.A.G. (1955): Malignant change in erythema ab igne. 71: 242- 250.

114) Mulay D.M. (1963): Skin cancer in India. Natl. Cancer Inst. Monogr. 10: 215-223.

115) Laycock H.T. (1948): The " Kang Cancer " of north-west China. Br. Med. J. I: 982.

116) Arons M.S., Lynch J.B., Lewis S.R., Blocker T.G. (1965): Scar tissue carcinoma: I. A clinical study with special reference to burn scar carcinoma. Ann. Surg. 161: 170-188.

117) Belisario J.C. (1959): Cancer of the skin. Butteworth, London.

118) Dix C.R. (1960): Occupational trauma and skin cancer. Plast. Reconstr. Surg. 26: 546 – 554.

119) Gardiner A.W. (1959): Trauma and squamous skin cancer. Lancet 1: 760-761.

120) Marmelzat W.L. (1968): Malignant tumors in smallpox vaccination scars: A report of 24 cases. Arch. Dermatol. 97: 400- 406.

121) Noodleman F.R., Pollack S.V. (1986): Trauma as a possible etiologic factor in basal cell carcinoma. J. Dermatol. Surg.Oncol. 12: 841-846.

122) Chakravorty R.C., Dutta-Choudhri R. (1968): Malignant neoplasms of the skin in eastern India: An analysis of cases seen at its Chittaranjan Cancer Hospital, Calcutta, during the years 1963 – 65 inclusive. Indian J. Cancer 5: 133-144.

123) Sedlin E.D., Fleming J.L. (1963): Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomylitis foci. J. Bone Jt. Surg. 45A: 827 – 838.

124) Wyburn – Mason R. (1957): Malignant change arising in tissues affected by herpes. Br. Med. J. 2: 1106 – 1109.

125) Paymaster J.C., Talwalkar C.V., Gangadharan P. (1971): Carcinomas and malignant melanomas of the skin in western India. J.R. Coll. Surg. Edimburgh 16: 166-173.

126) Jones E.W., Heyl T. (1970): Nevus sebaceous: A report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumors. Br. J. Dermatol. 82: 99- 117.

127) Bauer F. (1981): Quinacrine hydrocloride drug eruption (tropical lichenoid dermatitis): Its early and late sequelae and its malignant potential: A review. J. Am. Acad. Dermatol. 4: 239- 248.

128) Cort D.F., Abdel – Aziz A.H.M.: Epithelioma arising in porokeratosis of Mibelli. Br. J. Plastic. Surg. 25: 318 – 328.

129) Grob J.J., Breton A., Bonafè J.L. (1987): Keratitis, icthyosis and deafuess (kid) syndrome: vertical transmission and death from multiple squamous cell carcinomas. Arch. Dermatol. 123: 777 – 782.

130) Guss S.B., Osburn R.A., Lutzner M.A. (1971): Porokeratosis plantaris, palmaris, et disseminata: A third type of porokeratosis. Arch. Dermatol. 104: 336 – 373.

131) Hazen P.G., Carrey P., Lynch W.S. (1989): Keratitis, icthyosis, and deafness syndrome with development of multiple cutaneous neoplasms. Int. J. Dermatol. 28: 190-191.

132) Shrum J.R., Cooper P.H., Greer K.E., Landes H.B. (1982): Squamous cell carcinoma in disseminated superficial actinic porokeratosis. J. Am. Acad. Dermatol. 6: 58-62.

133) Nakayama K., Yazawa C., Sakajibara N., Suzuki H., Yano M., Ide H. (1971): A report on three cases with carcinomata developing after antethoracic reconstructive surgery of the esophagus (by skin graft). Surgery 69: 800 – 804.

134) Shah L. K., Rane S.S., Holla V.V. (1989): A case of squamous cell carcinoma arising in an epidermal cyst. Indian J. Pathol. Microbiol. 32: 138- 140.

135) Michaelson G., Olsson E., Westernmark P. (1981): The Rombo syndrome: A familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichos, trichoepithe – lioma , basal cell carcinomas and peripheral vasodilatation with cyanosis. Acta Dermatol. Venearol. (Stockh). 61: 497 – 503.

136) Gorlin R.J. (1987): Nevid basal – cell carcinoma syndrome. Medicine 66: 98-113.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

FATTORI DI RISCHIO PER IL MELANOMA.

La razza, l'età, la latitudine, il genere e la sede di nascita costituiscono importanti fattori di rischio, così come si evince dai paragrafi precedenti e di quanto verrà successivamente scritto. Le lesioni a livello dei melanociti, fattori correlati alla lucedel sole, e la storia familiare costituiscono anche maggiori fattori di rischio. Questi ed altri fattori di rischio sono documentati in studi epidemiologici di coorte e caso-controllo. Quelli che includono le popolazioni del Nord America saranno esaminati qui, sebbene le scoperte sono generalmente consistenti e coerenti con altri studi condotti in altre regioni.

Lesioni dei melanociti. Può essere che tutte le proliferazioni dei melanociti costi – tuiscono e sono fattori di rischio per il melanoma, e che proliferazioni atipiche presentano il rischio più elevato, ma ciò necessita di conferme. L'attenzione è stata focalizzata sui nevi displastici, sui nevi congeniti, sulla lentigo maligna, e sul numero dei nevi oppure sulla grandezza dei nevi. Sfortunatamente, tutte queste cose sono afflitte da ambiguità oppure discordanze che riguardano la loro definizione.

I nevi displastici sono messi alla prova particolarmente nella loro definizione. La loro apparenza clinica differisce dal comune nevo acquisito con la presenza di una o più caratteristiche sempre associate con il melanoma, come asimmetria, variazione nel colore e grandezza delle dimensioni. Le ricerche istologiche comprendono l'atipia dei melanociti, tipicamente associate con alcune caratteristiche dell'architettura. Il concetto di piccolo relativo al nevo displastico è completamente libero da dispute, comprendendo il suo nome (esso è riferito anche come " nevo atipico " e " nevo di Clark ", e così pure la sua esistenza).

E' generalmente accettato che i nevi congeniti sono lesioni dei melanociti dei nevi che sono presenti dalla nascita (" nei, verruche, porri alla nascita "). Questi nei hanno caratteristiche cliniche ed istologiche, ma nessuna di queste caratteristiche appare essere interamente specifica per i nevi congeniti, e neppure queste sono sempre presenti in questi nei (Rhodes ed altri, 1985) (1).

La lentigo maligna può essere considerata un precursore di un melanoma da lentigo maligna che è definita dalle sue caratteristiche cliniche ed istologiche (Clark and Mihm, 1969; Jackson ed altri, 1966) (2 - 3). D'altra parte, piccoli foci di melanoma invasivo possono sempre essere ricercati nei casi di lentigo maligna, ed alcuni ritengono che la lentigo maligna è un melanoma in situ (Penneys, 1987) (4). Le caratteristiche precise cliniche oppure istologiche richieste per la diagnosi di lentigo maligna, possono differire da centro a centro diagnostico, a dispetto della concordanza dei casi più tipici.

I nevi in generale possono essere definiti in base alle caratteristiche istologiche, ma per le indagini epidemiologiche si deve fare affidamento principalmente alle definizioni cliniche, e queste diventano molto difficili per le lesioni piccole (meno di 2 o 3 mm), dove la distinzione dalle lentiggini (efelidi) e la cheratosi seborroica può essere particolarmente problematica, anche per clinici con esperienza. La sostanziale difficoltà può anche manifestarsi per lesioni più grandi nella diagnosi del nevo melanotico, ed alcuni studi hanno escluso questi nevi non pigmentati dal novero totale dei nevi.

Studi del rapporto con il melanoma. Noi per ora non conosciamo il rischio del melanoma nelle lesioni dei melanociti oppure tra gli individui che hanno queste lesioni, se le lesioni non sono state escisse routinariamente. E' chiaro, d'altra parte, che in alcune circostanze il rischio è del tutto alto. Un gruppo di 14 famiglie con melanoma in due o più membri è stato seguito prospetticamente con stretta sorve – glianza dermatologica che comprendeva la fotografia di tutto il corpo e l'escissio-ne di lesioni sospette. I membri della famiglia che nevi displastici hanno un rischio di sviluppare un melanomsa aumentato, approssimativamente, di 300 volte (Greene ed altri, 1985 a, b; Kraemer and Greene, 1985) (5 -6- 7).

Uno studio di coorte di pazienti con nevo displasico riferita ad un singolo professionista suggerisce che il rischio aumentato di melanoma si applica anche a coloro senza una storia familiare di melanoma, ma pochi melanomi sono stati ritrovati (Tiersten ed altri, 1991; Rigel ed altri, 1989) (8 -9).

Diversi studi caso – controllo suggeriscono che i nevi dispastici, molti nevi oppure grandi nevi sono un importante fattore di rischio sotto alcune condizioni. Un saggio clinico basato su pazienti con melanoma e controlli presso l'Università della California è stato esaminato per la grandezza di nevi maggiore di 2 mm. di diametro da dermatologi e da un dermatologo ricercatore (Holly ed altri, 1987; Kelly ed altri, 1989) (10 - 11). Il conteggio dei nevi displastici ed il totale dei nevi è stato

associato in modo indipendente con il rischio di melanoma: il rischio relativo associato con 6 o più nevi displastici e a 100 o più nevi non displastici è stato 11 e 17 (valore grezzo) e 6 e 10 (aggiustato per altri fattori di rischio). Un saggio clinico basato su pazienti con melanoma e un saggio su lavoratori di controllo in Filadelfia è stato esaminato da dermatologi e da altri medici qualificati nella diagnosi di lesioni pigmentate (Halpern ed altri, 1991) (12). Ciascun nevo displastico e 25 o più nevi non displastici più grandi di 2 mm. di diametro sono stati ciascuno associati con un melanoma (rischio relativo 9 e 7). Quando l'associazione del nevo displastico con il melanoma è stata aggiustata per i nevi non displastici ed altri fattori di rischio, il rischio relativo è stato 7; l'aggiustamento contrario non è stato riportato. Uno studio effettuato a Boston ha dimostrato un rischio relativo di 24 (non aggiustato) per i nevi displastici (Rhodes ed altri, 1980) (13). Altri studi che hanno riguardato la quantità di nevi (comprendendo la quantità di nevi osservati e riferiti dai soggetti) oppure la grandezza dei nevi hanno anche dimostrato un sostanziale rischio relativo (Reynolds and Austin, 1984; Dubin ed altri, 1986, 1989, 1990; Bain ed altri, 1988; Weinstock ed altri, 1989 b) (14 – 15 – 16 – 17 – 18 19).

Una interessante osservazione è nella apparente mancanza di una diretta associazione tra la specifica sede ed il numero di verruche ed i diversi siti anatomici del melanoma (Weinstock ed altri, 1989 b) (19). In questo nested studio caso – controllo in uno studio di coorte di infermiere donne, quantita di verruche alle gambe erano strettamente associati con il rischio di melanoma, e quantità di nei alle braccia erano più strettamente associati con melanoma. Similmente, sedi di nevi displsastici non erano correlati con le sedi del melanoma (Roush ed altri, 1992 a) (20) . Questi risultati suggeriscono che sebbene la quantità di nevi ed i nevi displastici sono strettamente associati al melanoma, i fattori che causano queste lesioni e pervengono in specifiche regioni anatomiche possono differire dai fattori

che causano il melanoma in una specifica regione anatomica. Pertanto, i nevi ed i nevi displastici possono essere i primi segni di un rischio sistemico di melanoma.

L'evidenza che correla piccoli nei congeniti con il melanoma è più indiretta a causa della difficoltà di una accurata diagnosi retrospettiva di un neo congenito. La cor – relazione è basata sulla prevalenza di piccoli nei congeniti e sulla frequenza con cui i melanomi non sono stati notati essere istologicamente contigui con quelli oppure storicamente associati con i medesimi, sebbene la magnitudo della associazione non rimane molto chiara (Elder, 1985; Rhodes and Melski, 1982) (21 - 22).

I nevi congeniti " Giant " o " bathing trunk " sono stati visti condurre a melanoma con particolare alta frequenza, anche in età infantile. D'altra parte, i dati riguardanti la magnitudo di questo rischio sono frammentari. Uno studio ha seguito 47 pazienti con nevi congeniti di almeno 20 cm di diametro per un periodo di 4,5 anni, ed ha no tato solo un melanoma (Gari ed altri, 1988) (23). Questo melanoma si è manifestato nel sistema nervoso centrale di una fanciulla di 2 mesi di età.

La lentigo maligna è il più piccolo comune di questi precursori dei melanociti nei riguardi del melanoma. La sua tipica grande dimensione ed il frequente sviluppo di melanoma all'interno di questa lesione ha portato alla generale accettazione di que sta associazione. La precisa frequenza con cui il melanoma si sviluppa all'interno di una lentigo maligna è alquanto sconosciuta, d'altra parte. Una stima indiretta di questa frequenza è stata ottenuta da dati nazionali di prevalenza ed incidenza, e questa stima indica che una piccola proporzione di lesioni definite lentigo maligna sviluppa un melanoma invasivo, dovrebbero essere desiderabili misure più dirette (Weinstock and Sober, 1987) (24).

Storia familiare di melanoma. Alcune famiglie hanno la tendenza al melanoma. Uno studio prospettico di 14 famiglie in cui almeno due membri sono stati diagnosticati con melanoma ha messo in evidenza che gli altri membri della famiglia erano ad alto rischio. Una particolarmente alta incidenza di melanoma (1, 430 $x10^{-5}$/

anno) è stata messa in evidenza tra i mermbri che hanno nevi displastici; il loro rischio cumulativo a 60 anni di età era sopra il 50 % (Greene ed altri, 1985 a) (25). Studi caso- controllo usualmente fanno assegnamento sul riferimento del partecipante allo studio di una storia familiare di melanoma. Questa fonte di informazione è alquanto non ben curata poiché i soggetti possono essere inconsapevoli della loro diagnosi di rischio, particolarmente coloro che non richiedono ospedalizzazione, ed i soggetti possono avere ricevuto informazioni inaccurate circa la diagnosi di altri membri della famiglia. Il report di uno studio caso –controllo di Buffalo, New York è particolarmente importante poiché i dati del registro dei tumori è stato utilizzato per cercare e confermare la diagnosi di melanoma tra i relativi primi gradi di casi e controlli di persone che vivono nello stato di New York (Duggleby ed altri, 1981) (26). Cinque diagnosi di melanoma sono stati confermati tra i casi relativi contro relativi controlli privi di melanoma, e 0,625 attesi basati sull'età ed il genere dei casi relativi e per frequenza di melanoma nello stato di New York. Uno studio caso –controllo condotto in una (medicalmente consapevole) coorte di infermiere ha evidenziato un rischio relativo di 2,3 associato a diagnosi di melanoma in a sibling o genitore (Weinstock ed altri, 1989 a) (27).

E' anche degno di nota che il melanoma insorge con maggiore frequenza che l'atteso tra genitori di pazienti con retinoblastoma e tra i sopravvissuti di retinoblastoma (Sanders ed altri, 1989; Traboulsi ed altri, 1988) (28- 29).

Ricercatori in diversi centri nel Nord America e da altre parti hanno anche studiato grandi famiglie con casi multipli di melanoma ai fini di portare maggior chiarezza sui potenziali meccanismi di ereditarietà e di potenziale correlazione genetica tra il melanoma ed i nevi o nevi displasici; spesso ha dominato la mancanza di accordo (Bale ed altri, 1989 Goldgar ed altri, 1991; Kefford ed altri, 1991; van Haeringen ed altri, 1989) (30 – 31 -32- 33).

Fattori di rischio correlati al sole. L'aumentato rischio d melanoma per gli individui sensibili alla luce solare è un uniforme risultato di ricerca tra tutti gli studi che riguardano questo problema. Diverse caratteristiche sono state utilizzate per misurare la sensibilità sal sole attraverso l'utilizzo di questionari, che comprendono il colore dei capelli ed il colore degli occhi, la suscettibilità a subire scottature solari, e la capacità di abbronzarsi. C'è evidenza che i parametri basati sulla combinazione di queste caratteristiche possono essere i migliori indicatori di complessiva sensibilità al sole e più stretta associazione con il rischio di melanoma rispetto ad una singola caratteristica (Weinstock, 1992 a; Weinstock ed altri, 1991 b) (34 - 35) rischio nei soggetti albini non è stato individuato, ma appare essere consistente con il rischio nei soggetti Caucasici di carnagione chiara (Weinstock 1992 c) (36). Diversi studi provenienti dagli Stati Uniti e dal Canada portano a fare scaturire l'im- portanza della esposizione solare. In uno studio di coorte di persone decedute al di sopra dell'età di 35 anni tra 50.000 alunni maschi dell'Università di Harvard e di Pensilvenia, la permanenza davanti al collegio all'aperto ha rappresentato un significativo fattore di rischio per il melanoma (Paffenbarger ed altri, 1978) (37). Questo studio può essere soggetto a critiche a causa della sua mancanza di misure di potenziali variabili di confondimento, quali la sensibilità al sole, ma ha rappresentato la caratteristica chiave che l'esposizione andava accertata ben prima della diagnosi, eliminando così il bias di richiamo.

Una misura frequentemente utilizzata negli studi caso- controllo è il numero di scottature solari, la gravità delle scottature, oppure la formazione di vesciche da scottature solari, che sono consistentemente associate con il melanoma negli studi nel Nord America (Lew ed altri, 1983; Holly ed altri, 1987; Elwood ed altri, 1984, 1985 a; Weinstock ed altri, 1989 a) (38 – 39 – 40 - 27). D'altra parte la conta delle scottature solari indica sia l'esposizione che la sensibilità al sole. Un tentativo di separare queste è mirato al controllo per le misure di sensibilità al sole, che tipicamente attenua gli effetti delle scottature, che tuttora non elimina l'effetto.

Un ulteriore approccio è quello di confrontare la formazione di vesciche dopo scottature solari nell'età dell'adolescenza con la formazione di vesciche da scottature solari dopo l'età di 30 anni, e aver trovato che il pasato è stato il miglior significativo predittore di rischio di melanoma (Weinstock ed altri, 1989 a) (27). Sebbene questa ultima ricerca è consistente con i dati che implicano le precoci esposizioni della vita, possono essere considerate spiegazioni alternative. Per esempio, variazioni nella esposizione tra gli adolescenti possono essere meno relative alle variazioni della sensibilità al sole che tra gli adulti con età superiore ai 30 anni, pertanto il passato può essere meno strettamente correlato alla sensibilità al sole.

Diversi studi hanno investigato direttamente circa l'esposizione al sole. L'aggiustamento di queste esposizioni è complessa sia logisticamente che concettualmente, da quando la persona è stata esposta alla radiazione solare per durate di tempo variabili a differenti età e con intensità che varia con l'abbigliamento logoro, stagione dell'anno, ora del giorno, ed altri fattori. Gli studi maggiori del Nord America che hanno preso in considerazione l'esposizione cumultativa della intera vita al sole non hanno messo in evidenza alcuna associazione con il melanoma (Elwood ed altri, 1985 b; Dubin ed altri, 1986; Weinstock ed altri, 1991 b) (40 – 15- 41), una associazione diretta (Gellin ed altri, 1969) (42) oppure una associazione inversa (Graham ed altri, 1985) (43). Il più grande di questi studi è stato lo Western Canada Melanoma Study, che ha incluso 595 pazienti con melanoma diagnosticato durante il periodo di due anni, e 595 controlli caratterizzati per età e genere (Elwood ed altri, 1984, 1985 a, b; Callagher ed altri, 1986) (44 – 45 - 40 - 46). Ma i casi ed i controlli erano popolazioni based, con ciò minimizzando la selezione di bias e massimizzando la generalizzazione alla popolazione da cui essi erano attinti (le provincie della Columbia britannica, Alberta, Saskatchewan, e Manitoba). I ricercatori hanno distinto tra esposizioni più croniche, esposizioni lavorative al sole e più

intermittenti, esposizioni ricreative e di vacanza. Le esposizioni ricreative e di vacanza sono state associate al rischio di melanoma, sebbene il trend con l'esposizione lavorativa era stato più complesso: quelli con nessuna esposizione lavorativa estiva e quelli con esposizione moderata e coloro con esposizione lavorativa estiva notevole erano al più basso rischio di melanoma rispetto a quelli con approssimativamente 1 – 8 ore per settimana di esposizione lavorativa estiva (Elwood ed altri, 1985 b) (40).

Interessanti risultati sono anche emersi da un nested studio di coorte nelle infermiere (Nurses' Health Study cohort), in cui entrambi casi e controlli erano derivati dallo stesso gruppo di infermiere donne, con ciò minimizzando la selezione di bias. Queste analisi hanno suggerito che le intense esposizioni alla luce solare all'età dai 15 ai 20 anni, rappresentate dalla frequenza di attività svolte all'a-perto indossando un costume da bagno, erano associate a rischio di melanoma tra le donne sensibili al sole, ma non tra le donne resistenti al sole, suggerendo che l'ab-bronzatura può avere un ruolo protettivo (Weinstock ed altri, 1991 b) (47). Entrambi questi studi suggeriscono che le esposizioni intense, intermittenti sono importanti nella eziologia del melanoma.

Due studi Canadesi hanno esaminato la relazione tra le lampade solari e l'uso dei lettini solari ed il rischio di melanoma; uno ha trovato una associazione e l'altro no (Walter ed altri, 1990; Callagher ed altri, 1986) (48 - 46). Il melanoma è stato riportato nei pazienti che hanno ricevuto foto chemioterapia con psoralene, ma non è chiaro che la frequenza di incidenza in questo gruppo è più alta che nella popolazione generale (Gupta ed altri, 1988) (49). Il melanoma è stato trovato essere più frequente nei lavoratori con occupazioni svolte all'interno (Lee and Strickland, 1980) (50), ed è anche più comune nel censimento di regioni con più alto reddito e in individui con più elevato patrimonio culturale (Kirkpatrick ed altri, 1990; Lee ed altri, 1992) (51 – 52).

Altri fattori. L'immunosoppressione è stata collegata al melanoma in studi del morbo di Hodgkin (Tucker ed altri, 1985) (53), altri tumori linfoproliferativi (Greene and Wilson, 1985) (54), ed in coloro che hanno ricevuto un trapianto di organo (Greene ed altri, 1981L; Gupta ed altri, 1986; Witherspoon ed altri, 1989). (55 – 56 - 57).

Altri fattori sono stati suggeriti come possibile causa di melanoma, comprendenti l'uso di ormoni esogeni (Holly, 1986) (58), esposizioni chimiche (Dubrow, 1986; Callagher ed altri, 1986; Marsh ed altri, 1991; Rampen and Fleuren, 1987; Wright ed altri, 1983) (59 – 46– 60 – 61 – 62), esposizione a luce fluorescente (Elwood, 1986; Walter ed altri, 1992) (39 - 63), e dieta (Stryker ed altri, 1990) (64), ma il loro collegamento non è stato precisamente stabilito.

Fattori di rischio del melanoma in Australia. L'origine del problema del cancro della pelle in Australia non si è manifestato fino alla prima sistemazione degli Europei negli ultimi cento anni, poiché gli aborigeni Australiani erano raramente affetti dal cancro della pelle. Dalla prima sistemazione degli Europei, alla metà di due secoli fa, gli abitanti dell'Australia sono stati quasi interamente discendenti dalla popolazione inglese, con alta proporzione di Irlandesi e Scozzesi. La loro migrazione e sistemazione nel Nuovissimo Continente ha significato uno spostamento dalla latitudine Nord di 51 ° a 59 ° così tali alle basse latitudini, per esempio Sidney a 34 °, e Brisbane a 27 °, e in una terra che riceve fino al doppio di ore annuali di irradiazione solare delle Isole Britanniche (Scott, 1972) (65). Fino alla Prima Guerra Mondiale, l'Australia era primariamente produttore, e la maggio- ranza della popolazione lavorava all'aperto, che comportava lunghi periodi di esposizione alla luce solare. Un complesso di abbronzatura e di tempo assolato era il segno del lavoro in Australia ed era sinonimo di durezza e virilità. Per contrasto, le prime classi superiori di coloni, erano orientate alla vita all'interno dei locali, valorizzati per la complessa gentilezza della società Inglese, e questa abitudine è poi diventata molto diffusa nella aumentata popolazione della classe

media urbana in Australia. D'altra parte, dopo che gli Australiani hanno prestato servizio militare vicino ai loro più pallidi cittadini Europei durante la Prima Guerra Mondiale, la leggenda dell' " Austrialiano abbronzato " è stata gradualmente incorporata nella immagine nazionale (Scott, 1972) (65) . Questa legenda è stata esaltata da un rilassamento degli standard di decoro e modestia nella società dell'Ovest e dal culto Europeo dell'abbronzatura solare, da che poi una pelle abbronzata è diventata sinonimo di bellezza, abbondanza, e tranquillità e svago nelle regioni assolate, a di- spetto della universale disponibilità degli Australiani alla luce del sole. Le vacanze al mare sono diventate una tradizione nazionale in questa terra, e le vacanze alle isole tropicali sulla costa orientale dopo sono state molto ricercate. Ciò è accaduto solo di recente, con la rapida manifestazione del pedaggio del cancro alla pelle, conseguenza della venerazione del sole promosse attraverso brochures turistiche diventata manifesta.

Fattori genetici. E' acclarato che l'aumento del rischio del melanoma cutaneo dovuto alla esposizione ad U.V. dipende dalla interazione con fattori genetici che determinano il livello di suscettibilità. Per una piccola proporzione della popolazione Australiana che ha una storia familiare di melanoma, circa il 10 %, i fattori genetici possono essere particolarmente importanti. Le analisi di connessione sono correntemente effettuate tra diversi grandi alberi genealogici di soggetti Australiani con melanoma con lo scopo di identificare la localizzazione dei geni che predispongono questi soggetti al melanoma, e le prime ricerche indicano che il melanoma familiare può essere geneticamente eterogeneo. In un recente studio, la localizzazione del locus del melanoma familiare in una regione sulla parte distale del braccio corto del cromosoma 1p (Bale ed altri, 1989) (30) è stato escluso durante gli studi di linkage in sette parenti (Nancarrow ed altri, 1992) (66).

L'evidenza epidemiologica dei fattori di rischio per il melanoma cutaneo in Australia si estende da due studi di popolazione caso- controllo migrate nell' Ovest dell'Australia (Holman ed altri, 1986) (67) e nel Queensland (Greene ed altri,

1986) (68) molto presto negli anni Ottanta. Le caratteristiche della pigmentazione della cute sono state importanti determinanti del rischio di melanoma in entrambi gli studi. La più forte associazione tra il melanoma ed il fenotipo di pigmentazione era con il nevo benigno (verruca) sulle braccia: con un rischio relativo (RR) di melanoma di 11,3 per 10 + del nevo prominente sul braccio nello Studio dell'Australlia dell'Ovest (Holman ed altri, 1986) (67), e per ogni nevo piano o prominente, l'RR stimato era 22,8 nello studio del Queensland (Greene ed altri, 1986) (68), a confronto con persone che non avevano nevi annoverati. Il melanoma è rozzamente associato con la semplice abitudine ad abbronzarsi, la tendenza a scottature solari, il colore chiaro o rosso dei capelli, bleu o verde degli occhi, ma in un modello di regressione logistica, dove questi fattori sono stati inclusi in modo simultaneo, la sola suscettibilità della pelle all'all'abbronzatura ed alle scottature ed il colore dei capelli avevano effetti indipendenti (Greene ed altri, 1986) (68). Mentre è ritenuto che i casi riportati di sensibilità al sole o il fenotipo può determinare una stima RR con bias verso l'alto (Weinstock ed altri, 1991) (69), la associazione stretta e consistente tra gli studi nella popolazione dell'emisfero del Nord, così come il criterio di plausibilità, supporta la loro validità.

Fattori ambientali. L'esposizione al sole, oppure la " dose " di UV, per esempio l'alta esposizione a livello del derma e dei melanociti (Greene ed altri, 1986) (68) è stato il principale fattore di rischio per il melanoma studiato sia nelle popolazioni del Queensland (Green ed altri, 1986) (68) sia dell'Australia dell'Ovest (Holman ed altri, 1986) (67). La classificazione del livello di esposizione di un individuo ad UV è stata soprattutto una funzione della esposizione alla luce solare ricordata nelle varie età della vita. Dato il sostanziale ma non evitabile errore di misclassificazione inerente questo metodo di valutare l'esposizione solare, in aggiunta alle contese sul-l'approccio a questo tipo di analisi (Armostrong, 1988) (70), non è da sorprendere che i risultati sono sempre diversi circa la relazione tra melanoma ed esposizione al sole. Per tale motivo, i dati di entrambi gli studi sono stati analizzati in relazione al

sottotipo patologico, a dispetto della mancanza di evidenza di una correlazione eziologica, che può avere ridotto la possibilità di identificare una asso- ciazione causale con le diverse esposizioni al sole riportate.

A sintetizzare i risultati emersi dagli studi, gli indici di saliente esposizione, basati sul ricordo, che erano fortemente associati al rischio di melanoma sono stati la migrazione in Australia (Holman and Armstrong, 1984; Greene ed altri, 1986) (71-68); l'esperienza di molteplici scottature dolorose (Green ed altri, 1985 a – 1985 b) (72 -73); alto orario di esposizione totale calcolate per tutta la vita (Greene, 1984) (74), oppure tenendo conto della zona di residenza di tutta la vita (Holman and Armostrong, 1984) (71); e la storia di altri cancri della cute (Holman and Armstrong, 1984) (71).

Più importanti, alcuni oggettivi indicatori di alta dose di esposizione ad UV, vale a dire, la presenza di cheratosi solare o di altri cancri della cute sul volto (Greene and O'Rourke, 1985) (72) e la presenza di elastosi dermica dedotta dal modello di superficie della cute esposta sul dorso della mano (Holman and Armstrong, 1984), che sono fortemente e significativamente associate con il melanoma nelle popola- zioni del Queensland e dell'Australia dell'Ovest.

Un range di rischio, altri fattori diversi dalle UV solari sono stati esaminati negli studi Australiani, ma, complessivamente, l'esito è stato di associazioni positive con melanoma, probabilmente riflettenti la mancanza di rischio o debole per stabilire una associazione che può esistere, per esempio, con alcune esposizioni chimiche (Greene ed altri, 1986) (68). Altri maggiori fattori classificati e per i quali non sussiste relazione con il melanoma includevano ormoni, dieta e fumo di sigaretta (Greene ed altr, 1986; Holman ed altri, 1986) (68 - 67).

Uno schema concettuale che potrebbe essere consistente con un modello dose- di- pendente di carcinogenesi è stato proposto (Greene ed altri, 1986) (68). Dato che la dose di UV ricevuta a livello di una cellula bersaglio non è considerata

uguale alla dose ricevuta dalla superficie della cute, ma è condizionata dal grado di tras- missione epidermica, un'alta dose di UV alla cellula bersaglio potrebbe avvenire con un ambiente di alta UV incidente sulla pelle abbronzata, o un moderato ambiente di esposizione su pelle molto pallida. Un'alta dose cumulativa alla cellula bersaglio può avvenire a differenti frequenze di dose, per esempio, in modo continuo o intermittente. Entrambi i metodi di irradiazione potrebbero risultare in un alto livello di UV accumulati nel pigmento delle cellule, che utilizzano metodi og- gettivi per essere in modo significativo correlati al melanoma ma che, però, non ten- gono conto della frequenza della dose.

I melanociti, normali o atipici (includenti alterazioni genetiche), possono subire la iniziazione mediata dalla suscettibilità alle mutazioni (la mutazione potrebbe avvvenire spontaneamente o come il risultato di un'alta dose di UV o di qualche altro agente, per esempio carcinogeni chimici), e la promozione alla neoplasia potrebbe avvenire per ulteriore azione di tali agenti (Greene ed altri, 1986) (68). D'altra parte, questo schema può essere utile solo ai più generali livelli: la comples- sità della relazione tra il melanoma e l'esposizione al sole non è ancora completa – mente compresa a dispetto di ciascun altro modello e del modello corrente. Un modello euristico della carcinogenesi da UV per il melanoma è allo studio ed incorpora non solo la modulazione degli effetti di suscettibilità genetica ma anche la specificità del sito di esposizione e di malattia

BIBLIOGRAFIA

1) Rhodes A.R., Silverman R.A., Harrist T.J., Melski J.W. (1985): A histologic comparison of congenital and acquired nevomelanocytic. Nevi. Arch. Dermatol. 121: 1266-1273.

2) Clark W. H., Mihm M.C. (1969): Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Am. J. Pathol. 55: 39-67.

3) Jackson R., Wiallamson G.S., Beattie W.G. (1966): Lentigo maligna and malignant melanoma. Canc. Med. Assoc. J. 95:846 – 851.

4) Pennyes N.S. (1987): Microinvasive lentigo maligna melanoma. J. Am. Acad. Dermatol. 17: 675- 680.

5) Greene M.H., Clark W. H., Tucker M.A., Kraremer K.H., Elder D.E., Fraser M.C. (1985a): High risk of malignant melanoma – prone families with dyspsastic nevi. Am. Intern. Med. 102: 458-465.

6) Greene M.H., Clark W.H., Tucker M.A., Elder D.E., Kraemer K.H., Guerry D., Witmer W.K., Thomson J., Matozzo J., Fraser M.C. (1985 b): Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma: The familial dysplastic nevus syndrome. N. Engl. Med. 312: 91-97.

7) Kraemer K.H., Greene M.H. (1985): Dysplastic nevus syndrome: Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. Dermatol. Clin: 225- 237.

8) Tiersten A.D., Grin C.M., Kopf A.W., Gottlieb G.J., Bart R.S., Rigel D.S., Friedman R.J., Levenstein M.J. (1991): Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical – mole (dysplastic –nevus) syndrome. J. Dermatol. Surg. Oncol. 17: 44 – 48.

9) Rigel D.S., Rivers J.K., Kopf A. W., Friedman R.J., Winokur A.F., Heilman E.R., Levenstein M. (1989): Dysplastic nevi: Markers for increased risk for melanoma. Cancer, 63: 386-389.

10) Holly E.A., Kelly J.W., Shpall S.N., Clin S-H (1987): Number of melanocytic nevi as a major risk factot for malignant melanoma. J. Am. Acad. Dermatol. 17: 459-468.

11) Kelly J.W., Holly E.A., Shpall S.N., Abu D.K. (1989): The distribution of melanocytic naevi in melanoma patients and control subjects. Australas J. Dermatol. 30: 1-8.

12) Helpern A.C., Guerry D., Elder D.E., Clark W.H., Symestevedt M., Norman S., Ayerle R. (1991): Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma: A case – control study. Arch. Dermatol. 127: 995 – 999.

13) Rhodes A.R., Sober A.J., Fitzpatrick T.B. (1980): Possible risk factors for primary cutaneous malignant melanoma. Clin. Res. 28: 252A (Abstract).

14) Reynolds P., Austin D.F. (1984): Epidemiologic based screening trategies for malignant melanoma of skin. In: P.F. Engstrom, P.N. Anderson, L.E. Mortenson (eds). Advances in Cancer Control: Epidemiology and Research. Alan R.Liss. New York pp. 245 – 254.

15) Dubin N., Moseson M., Pasternack B.S. (1986): Epidemiology of malignant melanoma: Pigmentary traits ultraviolet radiation and the identification of high risk populations. Recent Results Cancer Res. 102: 56 – 75.

16) Dubin N., Moseson M., Pasternack B.S. (1989): Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. Environ. Health Perspectivers 81: 139-151.17) Dubin N., Pasternack B.S., Moseson M. (1990): Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions, with emphasis on sun exposure and related variables. Int. J. Epidemiol: 19: 811 – 819.

18) Bain C., Colditz G.A., Willet W.C., Stampfer M. J., Green A., Bronstein B.R., Mihm M.C., Rosner B., Hennekens C.H., Speizer F.E. (1988): Self reports of mole counts and cutaneous malignant melanoma in women: Methodogical issues and risk of disease. Am. J. Epidemiol. 127: 703 – 712.

19) Weinstock M.A., Cloditz G.A., Willett W.C., Stanyofer M.J., Bronstein B.R., Mihm M.C., Speizer F.E. (1989 b): Moles and site specific risk of nonfamilial cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl. Canncer Inst. 81: 948 – 952.

20) Raush G.C., Berwick M., Bandrill R.L. (1992 a): Association of dysplastic nevi and melanoma by anatomic site. J. Invest. Dermatol. 98: 604.

21) Elder D.E. (1985): The blind men and the elephant: Different views of small congenital nevi. Arch. Dermatol. 121: 1263 – 1265.

22) Rhodes A.R., Melski J. W. (1982): Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. Pediatrics 100: 219-244.

23) Gari L.M., Rivers J. K., Kopf A.W. (1988): Melanomas arising in large congenital nevocytic nevi: A prospective study. Pediatr. Dermatol. 5: 151 – 158.

24) Weinstock M.A., Sober A.J. (1987): The risk of progression of lentigo maligna to lentigo malignan melanoma. Br. J. Dermatol. 116: 303 – 310.

25) Greene M.H., Clark W.H., Tucker M.A., Kraemer K.H., Elder D., Froser M.C. (1985a): High risk of malignant melanoma in melenoma – prone familias with dyspla- stic nevi. Am. Intern. Med. 102: 458 – 465.

26) Duggleby W.F., Stoll H., Priore R.L., Green Wold P., Grahom S (1981): A genetic analysis of melanoma – poligenic inheritance as a treshold trait. Am. J. Epidemiol. 114: 63 – 72.

27) Weinstock M.A., Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Bronstein B.R., Mihm M.C., Speizer F.E. (1989 a): Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. Pediatrics 84: 948-952.

28) Sauders B.M., Say M., Draper G.J., Roberts E.M. (1989): Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. Br. J. Cancer. 60: 358 – 365.

29) Traboulsi E.., Zimmerman L.E., Manza H. J. (1988): Cutaneous malignant mela – noma in survivors of heritable retinoblsastoma. Arch. Ophtal. 106: 1059 – 1061.

30) Bale S.J., Dracopoli .C., Tucker M.A., Clark W.H., Fraser M.C., Starger B. Z., Green P., Domis –Keller H., Hausman D.E., Green M.H. (1989): Mapping the gene for he –

reditary cutaneous malignant melanoma - dysplastic nevus to chromosome 1p, N. Engl. J. Med. 320: 1367 – 1372.

31) Goldgar D.E., Cannon- Albright L.A., Meyer L.J., Piepkorn M.W., Zone J.J., Skolnick I.M.H. (1991): Inheritance of nevous number and size in melanoma and dysplastic nevus syndrome kindreds. J. Natl. Cancer Inst. 83: 1726 – 1733.

32) Kefford R.F., Salmon J., Shaw H.M., Donald J.A., McCarthy W.H. (1991): Hereditary melanoma in Australia: variable association with dysplastic nevi and absece of genetic linkage to chromosome 1p. Cancer Genet. Cytogenetic 51: 45 – 55.

33) van Haeringen A., Bergman W., Nelen M.R., van der Kooij – Meys E., Hendrikse I., Wijnen J.T., Khan P.M., Klasen E.C., francs R.R. (1989): Exclusion of the dysplastic nevus syndrome 1 by linkage studies in Dutch families. Genomic 5: 61 – 64.

34) Weinstock M.A. (1992 a): Assessment of sun sensitivity by questionnaire: Validity of itmes and formulation of a prediction rule. J. Clin. Epidemiol. 45: 547-522.

35) Weinstock M.A. (1992 b): Incidence of malignant melanoma of sites never exposed tu direct sunlight: Relation with race and latitude. J. Invest. Dermatol. 98: 573 (Abstract).

36) Weinstock M.A. (1992 c): Human models of melanoma. Clin. Dermatol. 10: 83-89.

37) Paffenbarger R.S., Wing A.L., Hyde R.T. (1978): Characteristic in youth predictive of adult – onset malignant lynphomas, melanomas, and leukemias: Brief communication. J. Natl. Cancer Inst. 60: 89 -92.

38) Lew R.A., Sober A.J., Cook N., Marvell A., Fitzpatrick T.B. (1983): Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: A case control study. J. Dermato. Surg. Oncol. 91: 981 – 986.

39) Elwood J.M. (1986): Could belanoma be caused by fluorescent light ? A review of relevant epidemiology. Recent Results Cancer Res. 102: 127 – 136.

40) Elwood J.M., Callagher R.P., Hill G.B., Pearson J.C.G. (1985 b): Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure – the Western Canada Melanoma study. Int. J. Cancer 35: 427 – 433.

41) Weinstock M.A., colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Bronstein B.R., Mihm M.C., Speizer F.E. (1991 b): Melanoma and the sun: The effect of swim suits and a " healty " tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. Am. J. Epi – demiol. 134: 462 – 470.

42) Gellin G.A., Kopf A.W., Garfinkel L. (1965): Basal cell epithelioma: A controlled study of associated factors. Arch. Dermatol. 91: 38 – 45.

43) Graham S., Marshall J., Haughey B., Stoll H., Zielzny M., Brasure J., West D. (1985): An iniury into the epidemiology of melanoma. Am. J. Epidemiol. 122: 606-610.

44) Elwood J.M., Gallagher R.P., Hill G.B., Spinelli J.J., Pearson J.C.G., Threfall W. (1984): Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melano- ma: the Western Canada Melanoma Study. Br. Med. J. 288: 99- 102.

45) Elwood J.M., Callagher R.P., Davison J., Hill G.B. (1985 a): Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma - the Western Canada Melanoma Study. Br. J. Cancer 51: 543 – 549.

46) Callagher R.P., Elwood J.M., Threfall W.J., Band P.R., Spinelli J.J. (1986): Occupation and risk of cutaneous melanoma. Am. J. Industr. Med. 9: 289 – 294.

47) Weinstock M.A., Colditz C.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Bronstein B.R., Mihm M.C., Speizer F.E (1991 b): Melanoma and the sun: The effect of swim suits and a "

healty “ tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. Am. J. Epi – demiol. 134: 462 – 470.

48) Walter S.D., Marrett L.D., From L., Hertzman C., Shammon H.S., Roy F. (1990): The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. Am. J. Epidemiol. 131: 232 – 243.

49) Gupta A.K., Stern R.S., Swanson N.A., Anderson T.F. (1988): PUVA Follow-up Study. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A: A case report and the experience of the PUVA Follow- up Study. J. Am. Academ. Dermatol. 19: 67 – 76.

50) Lee J.A.H., Strickland D. (1980): Malignant melanoma: Social status and outdoor work. Br. J. Cancer 41: 757 – 763.

51) Kirpatrick C.S., Lee J. A.H., White E. (1990): Melanoma risk by age and socioeconomic status. Int. J. Cancer 46: 1- 4.

52) Lee P.Y., Silvarman M.K., Rigel D.S., Vassaert K.A., Kopf A.W., Bart R.S., Garfinkel L., Levenstein M.J. (1992): Level of education and the risk of malignant melanoma. J. Am. Academ. Dermatol. 26: 59 – 63.

53) Tucker M.A., Misfeldt D., Coleman N., Clark W.H., Rosemberg S.A. (1985): Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin’s disease. Am. Intern. Med. 102: 37-41.

54) Greene M.H., Wilson J. (1985): Second cancer following lymphatic and hemopoietic cancers in Connecticut 1935 – 82. Natl. Cancer Inst. Monogr. 68: 191 – 217.

55) Greene M.H. (1991): Rashomon and procusteam bed: A tale of dysplastic nevi. J. Natl. Cancer Inst. 83: 1720 – 1724.

56) Gupta A.K., Cardella C.J., Haberman H.F. (1986): Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. Arch. Dermatol. 122: 1288 – 1293.

57) Witherpspoon R.P., Fisher L.D., Schoch G., Martin P., Sullivan K.M., Sanders J., Degg J., Doney K., Thomas D., Storb R., Thomas E.D. (1989): Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 321: 784 – 789.

58) Holly E.A. (1986): Cutaneous melanoma in the printing industry. Am. J. Industr. Med. 10: 119 – 126.

59) Dubrow R. (1986): Malignant melanoma in the printing industry. Am. J. Industr. Med. 10: 119 – 126.

60) Marsh G.M., Enterline P.E., McGraw D. (1991): Mortality patterns among petroleum refinery and chemical plant workers. Am. J. Industr. Med. 19: 29 – 42.

61) Rampen F.H.J, Fleuren E. (1987): Melanoma of the skin is not caused by ultraviolet radiation but by a chemical xenobiotic. Med. Hypotheses 22: 341 – 346.

62) Wright W.E., Peters G.M., Mack T.M. (1983): Organic chemicals and malignant melanoma. Am. J. Industr. Med. 4: 577 – 581.

63) Walter S.D., Marrett L.D., Shammon H.S., From I., Hetzman C. (1992): The associations of cutaneous malignant melanoma and fluorescent light exposure. Am. J. Epidemiol. 135: 749 – 762.

64) Stryker W.S., Stampfer M.J., Stein E.A., Kaplan L., Louis T.A., Sober A., Willett W.C. (1990): Diet, plasma, levels of beta-catotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. Am. J. Epidemiol. 131: 597 – 611.

65) Scott G. (1972): Some sociologic observations of skin cancer in Australia. In: Melanoma and Skin Cancer (W.H. McCarthy, ed) pp. 1 -22. Government Printer Sydney.

66) Nancarrow D.J., Palmer J.M., Walters M.K., Kerr B.M., Hafner G.J., Garske L., Mclead G.R., Hayward N.K. (1992): Esclusion of the familial melanoma locus

(MLM) from the PND /D1S47 and LMYC regions of chromosome arm 1p in 7 Australian pedigrees. Genomics 12: 18 – 25.

67) Holman C.D.J., Armstrong B.K., Heenan P.J., Blackwell J.B., Cunning F.J., English D.R., Holland S., Kelsall G.R.H., Matz L.R., Romse I.L., Singh A., Ten Seldam R.E.J., Want J.D., Xu Z. (1986): The causes of malignant melanoma: Results from the West Australian Lions melanoma research project. In: Recent Results in Cancer Research (R.P. Callagher ed.) Vol. 102, Springer – Verlag. Berlin pp. 18-37.

68) Greene A., Bain C., MacLennan R., Siklind V. (1986): Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. In: Recent results in cancer research (R.P. Gallagher eds) Vol. 102. Springer – Verlag. Berlin pp. 76 – 97.

69) Weinstock M.A., Cloditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Rosner B., Speizer F.E. (1991). Recol (report) bias and reliability in the retrospective assessment of melanoma risk. Am. J. Epidemiol. 133: 240- 245.

70) Armstrong B.K. (1988): Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun. J. Dermatol. Surg. Oncol. 14: 835 – 849.

71) Holman C.D.J., Armstrong B.K. (1984): Relationship of solar keratoses and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage. Br. J. Dermatol. 110: 129-138.

72) Greene A., O'Rourke M. (1985 a): Cutaneous melanoma in association with other skin cancer. J. Natl. Cancer Inst. 74: 977 - 980.

73) Greene A., Siklind V., Bain C., Alexander J. (1985): Sunburn and malignant melanoma. Br. J. Cancer 51: 393 – 397.

74) Greene A. (1984): Sun exposure and the risk of melanoma. Austr. J. Dermatol. 25: 99- 102.

****

PREMESSE BIOLOGICHE, BIOCHIMICHE E FISICHE ALLO STUDIO DEL NESSO DI CAUSALITA' DEI TUMORI.

Si fa presente che questo Capitolo, nelle parti che concernono il rapporto tra evento causato ed evento casuale e di come essi si intrersecano nell'oncogenesi, a mio giudizio, è il più complesso in tutto l'ambito del presente Volume on line. Oltre a suggerire un criterio di studio, sempre in coerenza con i principi della tradizionale " *Schola INAIL* ", ho cercato di effettuare richiami ai principi fisici che individuano nei fenomeni biologici, come accade per la *Fisica Quantistica*, per la *Teoria del Caos*, per la *Teoria delle catastrofi*, la casualità del fenomeno cancerogeno, indipendentemente da quanto avviene in presenza di fenomeni causati (dove sono individuabili una o più cause). Ma, a questo ultimo riguardo, una volta compiuta la lettura di questo fondamentale paragrafo, questa lettura, con riferimento a quanto scritto nel Sesto e nel Settimo Capitolo, metterà in evidenza un concetto fondamentale: meccanismi causali individuabili (Esposoma, Genoma, Epigenoma) possono intervenire nell'ambito di un più vasto fenomeno casuale (sì, proprio *casuale*) e il loro intervento causale (sì, proprio *causale*) può anche dipendere da fattori casuali (sì, proprio *casuali). Non è un gioco di parole, ma è quanto avviene in oncogenesi.* Infatti vedremo che, tra le cause costituzionali, genetiche, epigenetiche, ambientali del cancro, si inseriscono sempre situazioni casuali (sì, proprio *casuali*).

°°

Prima di inoltrarci in questo ambito è bene stabilire la differenza che passa tra una mutazione genica ed una traslocazione cromosomica. Ho verificato che la classificazione adottata da Wikipedia è molto consona ai concetti di Genetica che

vengono citati negli studi dell'Oncogenesi qui riportati e pertanto riprendo questa, anche per la sua estrema facilità di lettura.

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica di un genoma o più generalmente di materiale genetico (sia DNA che RNA) dovuta ad agenti esterni o al caso, ma non alla ricombinazione genetica. Una mutazione modifica quindi il genotipo di un individuo e può eventualmente modificarne il fenotipo a seconda delle sue caratteristiche e delle interazioni con l'ambiente. E così possiamo suddividerle in due principali categorie: **mutazioni geniche** e **mutazioni cromosomiche.**

MUTAZIONI GENICHE:

Sono le mutazioni che alterano un singolo gene e dunque le più "piccole" che si possono avere. In quanto tali non sono visibili attraverso analisi al microscopio (tranne alcuni casi estremi), ma possono essere riscontrate solo tramite analisi genetiche. Le mutazioni geniche portano alla formazione di nuove forme geniche, ovvero di nuovi alleli, detti appunto *alleli mutanti*. In quanto tali questi sono rari nella popolazione e si differenziano dagli alleli più diffusi detti invece *tipi selvatici*. Bisogna però far distinzione anche tra alleli mutanti e *morfi*. I morfi sono infatti due o più alleli di uno stesso gene con frequenza superiore all'1% (polimorfismo). Alla luce di questo ne deriva che il concetto di mutazione non è assoluto: un gene potrà subire una mutazione; se l'allele mutante però troverà le condizioni per diffondersi nella popolazione e superare la frequenza dell'1% non si parlerà più di mutazione ma di morfo.

Possono essere distinte in tre categorie: mutazioni puntiformi, mutazioni dinamiche e riarrangiamenti genici strutturali.

Definizione di transizione genica e di trasversione. Entrambe sono mutazioni che vengono comunemente causate da composti genotossici.

Una **mutazione puntiforme** è una variazione di sequenza del DNA che interessa uno o pochi nucleotidi ma è possibile considerare "puntiformi" anche mutazioni fino a 50 nucleotidi. Molte mutazioni puntiformi sono probabilmente senza effetto, in tal caso si dice che sono neutre, infatti gran parte del DNA in un genoma eucariotico non codifica prodotti proteici ed è incerto se il cambiamento di una singola base nucleotidica in questa parte silente del DNA possa influire sulla salute di un

organismo. Una singola mutazione puntiforme può però avere un notevole impatto sul fenotipo come accade ad esempio nell'anemia falciforme.

Sostituzione di basi

Le mutazioni per sostituzione di basi determinano lo scambio di un nucleotide con un altro. Sono definite transizioni qualora vi sia un scambio di una purina con altra purina (A > G) o di una pirimidina con un'altra pirimidina (C > T); si dicono invece transversioni quando lo scambio è di una purina con una pirimidina o viceversa (C/T > A/G). In genere le transizioni sono più frequenti delle transversioni.

Le mutazioni puntiformi possono essere di sei tipologie: silenti, missenso, delezioni o inserzioni in frame, inserzioni nonsenso, mutazioni frame-shift o mutazioni di splicing.

- Le *mutazioni silenti* o *sinonime* si verificano quando la sostituzione di una base azotata in una sequenza di DNA non determina variazione della sequenza amminoacidica della proteina interessata. Se per esempio la tripletta TTT muta in TTC, si avrà una transizione (T > C) in terza posizione della tripletta, ma l'amminoacido codificato a partire dalla tripletta di mRNA corrispondente (UUC) sarà sempre fenilalanina a causa della ridondanza del nostro codice genetico che è degenerato. Le mutazioni silenti sono in prevalenza neutre poiché l'amminoacido non cambia e di conseguenza non cambia neppure la funzionalità della proteina codificata all'interno della quale si trova la tripletta mutata. Molte delle mutazioni responsabili di un alterato processo di splicing si verificano nelle brevi sequenze ESE (*Exon Splicing Enhancer*) di alcuni esoni, che sono fondamentali per uno splicing corretto, dal momento che vi si legano alcune proteine coinvolte nella regolazione di questo processo. Quando si verificano mutazioni in queste sequenze può verificarsi l'inclusione di introni nell'mRNA maturo, il quale, se venisse codificato, porterebbe a proteine anomale. Mutazioni silenti alle sequenze ESS (Exonic Splicing Silencer) coinvolte anch'esse nel meccanismo di splicing del trascritto primario, possono invece portare all'esclusione di un esone dall'mRNA maturo e di conseguenza alla codifica di proteine tronche da parte dei ribosomi.

- Le *mutazioni missenso* si verificano quando all'interno di una sequenza di DNA viene sostituita una base azotata in modo tale che la sequenza amminoacidica sia modificata. Se per esempio la tripletta TTT muta in TCT , con una transizione della base in seconda posizione (T > C), l'amminoacido codificato non sarà più fenilalanina ma serina. Questo tipo di mutazioni può essere neutra e non determinare nessun fenotipo specifico rappresentando semplicemente un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) o una variante privata, ma può anche

dare origine a patologie gravi come l'anemia falciforme. Generalmente si può ritenere neutra una mutazione missenso qualora l'amminoacido sostituito sia presente senza mostrare un fenotipo patologico in un determinato numero di individui sotto forma di polimorfismo a singolo nucleotide o di variante privata, oppure qualora l'amminoacido codificato abbia proprietà simili a quello originario (per esempio una sostituzione di acido glutammico con acido aspartico). La mutazione può però dare origine a condizioni patologiche quando l'amminoacido codificato dalla nuova tripletta presenta proprietà molto diverse dal precedente (per esempio la sostituzione di una valina con acido aspartico), qualora non sia stata riscontrata in casi precedenti o in ambito parentale oppure quando si verifica in una regione altamente conservata di una proteina. Spesso infatti anche una singola mutazione in una regione altamente conservata di una proteina le fa perdere funzionalità.

- Le *delezioni in frame* e le *inserzioni in frame* determinano rispettivamente l'eliminazione di una tripletta o di un numero di nucleotidi divisibili per 3 oppure l'inserzione di una tripletta o di un numero di nucleotidi divisibili per 3. Sono "in frame" poiché non spostano la cornice di lettura a livello ribosomiale, questo infatti comporterebbe il pressoché totale cambiamento della sequenza amminoacidica di una proteina. Questo tipo di mutazioni determina l'eliminazione o l'aggiunta di amminoacidi nella proteina codificata a partire dall'mRNA maturo che le contiene. Le conseguenze di queste mutazioni sono molto varie.

  - Le *mutazioni nonsenso* si verificano quando una mutazione ad un nucleotide di una tripletta determina la trasformazione di un codone codificante un amminoacido in un codone di stop. Per esempio la tripletta AGC codificante la serina è sostituita da ATC, che verrà trascritto nell'mRNA come UAG, uno dei tre codoni di stop. La conseguenza è che la proteina codificata non viene esportata oppure, se codificata, è tronca, poiché la traduzione si conclude al codone di stop ignorandone le triplette a valle. La conseguenza di questa mutazione è una proteina tronca non funzionale o nociva. Se però il codone di stop si trova ad almeno 50 nucleotidi dalla sequenza di splicing più vicina nell'mRNA, la cellula attiva un meccanismo di protezione noto come NMD (Nonsense Mediated Decay) che degrada l'mRNA mutato. In alternativa, è possibile che si attivi un altro meccanismo noto come NAS (Nonsense-associated Alterated Splicing) che esclude l'esone contenente la tripletta mutata in codone di stop, permettendo l'associazione degli altri esoni in una proteina più corta.

  - Le *mutazioni frame-shift* sono dovute a delezione o inserzioni di un numero di nucleotidi non divisibile per 3, questo comporta lo spostamento della cornice di lettura a valle della mutazione e quindi la codificazione di una sequenza amminoacidica non corrispondente a quella del trascritto originario.[3] La

conseguenza è la produzione di proteine anomale che hanno solo porzioni di sequenza corrispondenti all'originaria o la mancata esportazione o traduzione dell'mRNA mutato.

- Le *mutazioni di splicing* sono un insieme di quattro tipi di mutazioni che coinvolgono sequenze importanti per lo splicing del pre-mRNA. Una prima tipologia coinvolge il sito donatore di splicing (GT) o il sito accettore (di norma AG). Mutazioni in questi due marcatori iniziale e finale di una sequenza intronica possono portare all'inclusione dell'introne nel trascritto maturo oppure ad uno splicing non corretto. Una seconda tipologia coinvolge brevi sequenze consenso a monte e a valle del sito donatore e del sito accettore, oppure una sequenza consenso del sito di biforcazione (*branch-site*). Una terza tipologia coinvolge mutazioni in una sequenza ESE o ESS e può essere ascritta anche alle mutazioni silenti. Infine un'ultima tipologia coinvolge mutazioni che creano nuove sequenze consenso all'interno di un introne, e in tal caso questo o sue parti possono venire incluse nel trascritto, oppure in un esone, in tal caso si verifica l'*exon skipping*.

- Mutazioni in regioni regolatrici della trascrizione: mutazioni puntiformi possono anche verificarsi all'interno della regione regolatrice di un gene. Ciò può determinare conseguenze molto variabili che vanno da nessun effetto fenotipico a cambiamenti dell'espressione genica che danno origine a gravi patologie.

Gli studio di genetica hanno evidenziato che l'entropia di una sorgente genetica crescente nel tempo, misura l'accumulo di mutazioni degenarative nel DNA, progressivo nelle generazioni di cellule riprodotte dall'organismo, così come attraverso le generazioni di individui.
Anche qualora le mutazioni casuali o indotte dall'uomo siano classificate come favorevoli (in un orizzonte di breve termine, contro una malattia), risultano in genere associate ad una perdita dell'informazione del gene e ad una riduzione della sua funzionalità nei processi organici ordinari.

Mutazioni dinamiche: le mutazioni dinamiche sono dovute alla ripetizione di triplette nucleotidiche all'interno di una regione codificante (in questo caso la tripletta più frequente è CAG che codifica la glutammina) o non-codificante di un gene. La mutazione, che si origina nel corso della replicazione del DNA, provoca una variazione nel numero di queste sequenze ripetute; il nuovo filamento di DNA potrà presentarne in eccesso o in difetto. Il fenomeno che causa la mutazione è detto slittamento della replicazione (*replication slippage*) ed è dovuto al cattivo appaiamento dei due filamenti complementari. Malattie genetiche associate a questo tipo di mutazione sono la Corea di Huntington e la sindrome dell'X fragile.

Riarrangiamenti genici strutturali: i riarrangiamenti genici strutturali comprendono tutte quelle mutazioni che alterano il genoma variando la struttura dei cromosomi

(*mutazioni cromosomiche*) o il numero dei cromosomi (*mutazioni genomiche*). Sono definite anche anomalie citogenetiche o anomalie cariotipiche. Queste alterazioni normalmente sono una conseguenza di un errore durante la divisione cellulare, nella meiosi o nella mitosi. A differenza delle mutazioni geniche che sono riscontrabili solo tramite analisi genetica, queste possono in molti casi essere visibili anche al microscopio, in quanto portano alla formazione di particolari strutture cromosomiche nella fase di appaiamento. Le loro conseguenze possono variare da nessun effetto fenotipico qualora le mutazioni coinvolgano sequenze ripetute a patologie genetiche gravi.

MUTAZIONI CROMOSOMICHE

Si parla di mutazioni cromosomiche o anomalie cromosomiche quando è la struttura di uno o più cromosomi ad essere alterata. Le mutazioni cromosomiche possono essere di sei tipi: delezioni o duplicazioni, inversioni, traslocazioni, conversioni geniche, trasposizioni e cromosomi ad anello.

- Le ***delezioni*** e ***duplicazioni*** sono dovute ad errori nel processo della ricombinazione omologa, detta anche crossing-over, che si verifica nella meiosi. A causa della presenza di geni che hanno un alto grado di omologia, di pseudogeni o di sequenze ripetute si possono verificare errori nell'appaiamento dei cromosomi, tali che i frammenti di DNA scambiati tra i due cromosomi non sono eguali, per cui si verifica una delezione su uno e una duplicazione sull'altro. Può capitare che durante una ricombinazione non-omologa dovuta ad un riarrangiamento non corretto alcuni geni all'interno di blocchi di DNA siano collocati presso un'area a forte presenza eterocromatica. In questo caso è possibile che questi geni vengano inattivati mediante il fenomeno dell'effetto di posizione. Disturbi associati a questa anomalia sono la sindrome di Wolf-Hirschhorn, che è causata dalla perdita di parte del braccio corto del cromosoma 4, e la sindrome di Jacobsen, originata dalla delezione della parte terminale del cromosoma 11. Alcuni disturbi conosciuti dovuti a duplicazione sono la sindrome di Bloom e la sindrome di Rett.

- La ***traslocazione*** avviene quando una regione di un cromosoma viene trasferita in un'altra posizione dello stesso cromosoma o di un altro; ci sono due tipi principali di traslocazioni: la traslocazione reciproca e la traslocazione robertsoniana.

- L'***inversione*** è una mutazione dovuta all'inversione dell'orientamento di una regione di un cromosoma che causa un'inversione dell'ordine dei geni. Sono dovute alla forte presenza di sequenze duplicate o invertite presso il gene

interessato. L'omologia delle due sequenze determina il ripiegamento del DNA e il loro appaiamento. La cellula interviene effettuando una ricombinazione non omologa che determina l'inversione della regione compresa tra le due ripetizioni.

- La ***conversione genica*** è una mutazione in cui si hanno trasferimenti non reciproci di sequenze di DNA tra geni o alleli, nel primo caso la conversione è interallelica nel secondo caso si dice che è interlocus. Delle due sequenze, quella che rimane invariata è detta donatore, quella che viene modificata è detta accettore.

- La ***trasposizione*** si verifica quando un elemento trasponibile come LINE o SINE si integra nel genoma dopo essere stato retrotrascritto. Tale mutazione può non avere nessun effetto fenotipico se interessa regioni ripetute, ma può dare origine a patologie quando la trasposizione avviene all'interno di un gene attivamente trascritto.

- L'***anello*** si verifica quando le due estremità di un cromosoma si appaiano tra loro, formando un anello. Quest'anomalia può comportare, o meno, perdita di materiale genetico.

In particolare, una **traslocazione** è una aberrazione cromosomica derivata da un errato scambio di parti di cromosomi non omologhi durante il riarrangiamento cromosomico. Si distinguono due tipi principali di traslocazioni: intracromosomica, cioè all'interno di uno stesso cromosoma, o intercromosomica, cioè tra due cromosomi diversi. Nelle traslocazioni intercromosomiche distinguiamo le traslocazioni non reciproche, cioè spostamento di un segmento di un cromosoma a un altro, o reciproche, cioè avviene uno spostamento reciproco di parti tra due cromosomi, uno dà un pezzo all'altro; un particolare tipo di traslocazione intercromosomica è la traslocazione robertsoniana. Inoltre le traslocazioni possono essere bilanciate (ovvero, lo scambio non comporta la perdita o l'aggiunta di materiale genetico) o non bilanciate (ovvero, lo scambio provoca la perdita o l'aggiunta di informazioni genetiche).

Traslocazione reciproca

Una traslocazione reciproca consiste in uno scambio di materiale genetico tra cromosomi non omologhi. Questo tipo di traslocazioni, che avvengono con una frequenza di circa 1 su 600 nati, sono normalmente innocue e possono essere individuate solo tramite una diagnosi prenatale. Gli individui portatori di una traslocazione reciproca, tuttavia, hanno una più alta possibilità di procreare figli affetti da anomalie, a causa dell'errato appaiamento dei loro cromosomi durante

la meiosi che comporta un elevato rischio di produrre gameti con una distribuzione cromosomica anomala.

Traslocazione robertsoniana:

Una traslocazione robertsoniana coinvolge due cromosomi acrocentrici (cromosomi in cui il centromero è situato molto vicino alla fine del cromosoma) e consiste nella fusione di due cromosomi a livello del centromero, con conseguente perdita del DNA satellite. Il cariotipo risultante possiede perciò un cromosoma in meno, in quanto due cromosomi si sono fusi insieme. Le traslocazioni robertsoniane possono coinvolgere tutte le combinazioni possibili di cromosomi acrocentrici (nell'uomo, sono i cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22), ma il tipo più comune coinvolge i cromosomi 13 e 14, e viene rilevata con una frequenza di circa 1 su 1300 nati. Come per le altre traslocazioni, i portatori di una traslocazione robertsoniana possiedono un fenotipo normale, ma hanno una più alta probabilità di generare figli affetti da disturbi genetici. Ad esempio, gli individui affetti da traslocazione robertsoniana nel cromosoma 21 hanno un'alta probabilità di generare figli affetti dalla sindrome di Down. Altri disturbi associati alle traslocazioni sono il cancro e l'infertilità sia maschile sia femminile.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

GENETICA DEL MESOTELIOMA

Perché adesso fare riferimento al mesotelioma? Risposta: proprio perché si tratta di neoplasia ad altra frazione eziologica. E riusciamo meglio a schematizzare il problema qui affrontato.

Un campo della ricerca circa il rapporto tra predisposizione genetica ed insorgenza di tumori di interesse specifico per il tema trattato in questi capitoli, che affrontano il tema dei tumori professionali, riguarda la genetica del mesotelioma che è un tu – more ad alta frazione eziologica come derivato da esposizione a fibre di asbesto. L'inserimento qui del paragrafo che segue non è stato fatto per fare gioire coloro che sostengono che il cancro è conseguenza solo di alterazioni genetiche autonome dall'ambiente esterno alla cellula.

°°

IL CASO DEL MESOTELIOMA DA ESPOSIZIONE A FIBRE DI ERIONITE

Già alcuni studi, anni or sono, avevano individuato questo ambito di ricerca nello studio della correlazione tra esposizione a fibre di erionite ed insorgenza di mesotelioma. L'erionite è un minerale naturale (un idrato di sodio-potassio-calcio-alluminosilicato) di tipo fibroso che fa parte di un gruppo di minerali chiamati zeolite. Di solito l'erionite si trova nella cenere vulcanica che è stata alterata dal tempo e dall'acqua presente nel terreno. L'erionite forma masse fragili di tipo similfibroso nelle cavità delle formazioni rocciose ed ha una struttura molecolare interna simile alla cabazite. Alcune proprietà dell'erionite sono simili a quelle dell'asbesto; d'altra parte, l'erionite non è correntemente regolamentata dall'EPA (Environmental Protection Agency) e non esistono limiti di esposizione lavorativa per le fibre di erionite. Il minerale è stato descritto per la prima volta da A.S. Eakle nel 1988, come mas- se bianche fibrose, lanuginose nelle cavità di lava di riolite vicino Durkee, nell'Ore- gon (USA). E' stata in origine considerata essere un'altra forma di zeolite relativa- mente rara, la offrettite, che è simile all'erionite in apparenza ed in composizione chimica. Depositi di erionite sono localizzati in Arizona, nel Nevada, nell'Oregon e nell'Utah (USA). E' stata individuata anche nel Nord e nel Sud Dakota (USA), in Turchia, nella Cappadocia. In Italia non sono presenti giacimenti di erionite, anche se questo minerale è stato ritrovato in alcune rocce vulcaniche (Vedi: " Erionite: analisi preliminare alla valutazione di una potenziale esposizione per i lavoratori i- taliani ", di Rinoldi B., Pasquarè G., Tibaldi A., Cavallo A., in Riv. Inf. e Mal. Prof. – VI Serie, 1 – 8, gennaio 2009). A. Umram Dogan, Y. Izzettin Baris, Meral Dogan, Salh Emri, I. Seteve, G. Amira, nel loro articolo " Genetic Predisposition to Fiber Carcinogenesis Causes Mesotelioma Epidemic in Turkey ", in Cancer Research, maggio 2006, Vol. 66, n. 10, 1063 – 1068), hanno effettuato uno studio in Turchia riguardante il mesotelioma da erio- nite, particolare tipo di zeolite. Gli Autori ricordano che il mesotelioma in Occidente è (quasi) sempre associato ad esposizione a fibre di asbesto. Esso rappresenta una causa di morte relativamente rara nel mondo, circa 2500 decessi all'anno negli Stati Uniti e 1000 morti all'anno negli United Kington (qui si ricorda che i dati sono riferiti in epoca poco remota, circa intorno al 2006). Viceversa, tra il popolo della Cappadocia (Turchia), i villaggi di Turkoy, Karah e Old Sanhri hanno come causa di morte per il 50 % il mesotelioma maligno. Questa epidemia è stata attribuita alla esposizione ad erionite, un tipo di minerale fibroso di zeolite che correntemente si trova in questa area della Turchia. In questi villaggi, il mesotelioma maligno insorge nelle persone in alcune abitazioni ed in altre no. L'ipotesi è stata quella che un tipo unico di erionite carcinogena era presente in alcune abitazioni e causava il mesotelioma. Gli Autori, mediante metodica di diffrazione ai raggi, hanno determinato il tipo e la struttura dell'erionite dei villaggi con manifestazione di mesotelioma ed hanno confrontato i risultati con altri tipi di villaggi ed anche di luoghi degli Stati Uniti con presenza di erionite dove non si manifestava il mesotelioma. Essi hanno tro-

vato che il tipo di erionite nei villaggi della Cappadocia con alta o nessuna incidenza di mesotelioma maligno era Il mesotelioma era presente in alcune famiglie ma non in altre. Quando anche i membri di una famiglia con elevato rischio di mesotelioma contraevano matrimonio con famiglie con storia negativa per mesotelioma, il mesotelioma compariva nei discendenti. I membri con predisposizione genetica familiare lontani dai villaggi (dove vi era presenza di erionite) non apparivano sviluppare mesotelioma. In conclusione, gli studi di pedigree e gli studi mineralogici indicano che il mesotelioma maligno epidemico è causato dalla esposizione ad erionite in individui geneticamente predisposti. Attenzione: quindi non si tratta di un tumore ereditario ma siamo nell'ambito di una predisposizione genetica che in presenza di agente cancerogeno (nella fattispecie erionite) conduce ad una neoplasia. Alcuni Autori – e talvolta questa tesi è stata manifestata anche in ambito di procedimenti giudiziari – sostengono il concetto di " trigger dose " (dose grilletto) che, nei soggetti predsisposti, in modo autonomo, e tenuto anche delle condizioni biologiche dell'organismo vivente, conduce all'insorgenza del cancro, indipendentemente dal concorso di altre cause (come, per esempio, successive esposizioni ad un cancerogeno ed in particolare all'asbesto in caso di mesotelioma). Infatti, ove il paziente sia stato esposto, per motivi professionali, ad attività lavorative presso differenti aziende, e sempre con esposizione allo stesso cancerogeno, è giocoforza che le differenti aziende - quantomeno nel caso dell'asbesto ciò avviene spesso - tendono a " scaricare " la responsabilità sulla prima azienda. [In realtà, ai fini del ristoro del danno biologico in ambito previdenziale (ed anche in ambito civilistico soprattutto nelle situazioni della richiesta di risarcimento del " danno differenziale), ciò non ha molto senso, in quanto l'Oncologia riconosce nel fenomeno dell'oncogenesi il meccanismo " multistage " (Vedi Settimo Capitolo), laddove più concause (sia in senso biologico che medico-legale), determinano sia l'insorgenza di un tumore sia il suo più rapido aggravamento (la sua più precoce evoluzione come progressione e meta statizzazione). D'altro canto, se è da ammettere che il periodo di latenza (cioè l'intervallo temporale che intercorre tra la esposizione all'agente cancerogeno e l'insorgenza del tumore) può essere molto lungo (addirittura – come nel mesotelioma – superiore a 40 anni, ciò è dovuto al verificarsi (in tempi più o meno rapidi) della convergenza di tutte le situazioni concorrenti al fenomeno tumorale (altre mutazioni genetiche del DNA, anomalie epigenetiche del DNA, depressione del sistema immunitario, etc .). E faccio riferimento sempre alla Teoria " multistage ", che, come si è già scritto nel precedente Quindicesimo Capitolo, può essere integrata dalla Teoria del campo (alterazioni delle cellule staminali unitamente ad alterazioni dello stroma tessutale). In ambito penale, qualora, a prescindere dell'insorgenza di una tecnopatia, vi sia stata violazione della normativa di prevenzione, versiamo nell'ambito del reato di pericolo da parte del datore di lavoro e/o del preposto. In situazioni lavorative dove si è

determina- to un tumore professionale (mesotelioma o altro tumore ovverosia anche altra tecnopatia benigna), sappiamo che il nesso causale deve essere accertato oltre il ragionevole dubbio (con riferimento al tipo istologico del tumore compatibile con l'agente causale), e quindi il datore di lavoro e/o il preposto risponde / ono, oltre che del reato di pericolo, anche del reato di lesioni personali, oppure in caso di decesso, del reato di omicidio colposo. Orbene, se in tutte, o molte delle quali, diverse attività lavorative esercitate dal lavoratore (tutte presso differenti aziende), vi è stata una molto elevata probabilità di essere stati esposti all'agente cancerogeno, non si riesce proprio comprendere come potere discernere il minore o maggior peso di responsabilità di ciascuna azienda. Né la Teoria della" Trigger dose " né meccanismi oncogenetici del tipo della Teoria Monofasica" possono darci maggiori lumi. L'impresa di discriminare quali, tra le diverse attività lavorative prestate, che hanno comportato esposizione a medesime sostanze cancerogene oppure a differenti sostanze cancerogene, ma tutte con il medesimo tropismo di organo, è impresa ardua se non impossibile. Ed il Documento di Valutazione del Rischio e la Cartella Sanitaria redatta a cura del Medico Competente non appaiono probanti sia perché si tratta di documentazione di parte (lo si è ribadito a iosa per molte parti di questo e–book fino a rischiare di apparire petulante) sia per l'ampia latenza nell'ambito del processo tumorale. Situazioni di eclatante " *sciatteria* " nell'attuare le norme di prevenzione in qualcuna delle aziende dove il lavoratore ha prestato servizio potrebbero fare protendere su queste la responsabilità. Ma si tratta di una indagine storica a ritroso nel tempo e di difficile attuazione. V'è da dire che molto spesso, come è accaduto in celebri processi, l'azienda era la stessa ma aveva solo cambiato nomenclatura per svariati motivi (non sempre edificanti) ed allora l'attribuzione di responsabilità è più agevole].

°°°

IL CASO DEL MESOTELIOMA DA ASBESTO

Si riporta qui l'articolo pubblicato dalla Fondazione Buzzi /UNICHEM " *Tumorigenesi del mesotelioma maligno. Il ruolo chiave della Genetica* ".

INTRODUZIONE

La revisione della letteratura proposta in questa sezione vuole sottolineare alcuni dei concetti chiave riguardanti la genetica e le vie coinvolte nella tumorigenesi del Mesotelioma Maligno.

Circa 250 articoli sono stati analizzati a questo proposito e se ne propone una sintesi schematica che non ha la presunzione di essere esaustiva in ogni dettaglio e pertanto, qualora si necessitasse di ulteriori approfondimenti, si rimanda alla bibliografia riportata alla fine del testo.

BIOLOGIA MOLECOLARE DEL MESOTELIOMA

Come è noto, il mesotelioma maligno (MM) è una neoplasia che deriva da un'anomala proliferazione tumorale della pleura, del pericardio, del peritoneo, della tunica vaginale del testicolo o dell'epitelio ovarico (1,2).

Ha un'incidenza in crescita, ed è purtroppo legato ad una prognosi spesso infausta (3,4). Varie sono le ipotesi patogenetiche di questa malattia ed esse sono state indagate approfonditamente (5-8).

Il MM è caratterizzato da una lunga latenza prima delle sue iniziali manifestazioni che portano alla diagnosi e, in questo lungo periodo, alterazioni genetiche possono avere luogo e caratterizzare le alterazioni neoplastiche (9-11). E' proprio sulla genetica e sulle vie patogenetiche legate a questa neoplasia che si punterà l'attenzione in questa revisione bibliografica.

GENI

I cromosomi maggiormente colpiti in questa neoplasia sono: 1, 3, 4, 6, 9, 13 e 14 (12).

Le anomalie genetiche che più comunemente caratterizzano il mesotelioma pleurico maligno e che analizzeremo singolarmente sono le seguenti: p16INK4a/p14ARF (13,14), NF2 (15,16), p53 (17-20), PTEN (21-23), BAP-1 (24), LATS2 (25), PI3K/AKT/mTOR (22,26), EGFR (27,28), VEGF (29-31), pRb (32,33), BCL-2 (34-36), hippo (37-39) e Wnt (40,41).

p16INK4a/p14ARF

Il gene p16INK4a/p14ARF è conosciuto anche come CDKN2A/ARF ed è localizzato sul cromosoma 9p21.

Si tratta di un importante gene oncosoppressore che codifica per due proteine: p16INK4a e p14ARF. (42-43)

La proteina p16INK4a è una proteina inibitrice di CDK che porta all'inattivazione di pRb.

La proteina p14ARF, invece, regola la funzione di p53 inibendone la degradazione attraverso l'interazione con MDM2 (27,44,45).

Queste modificazioni giocano un ruolo fondamentale nella regolazione del controllo del ciclo cellulare; inoltre, queste alterazioni genetiche sembrerebbero legate ad una maggiore aggressività tumorale e ad una prognosi più infausta (13,14).

In particolare, questi geni sono implicati nello sviluppo di differenti tipologie di neoplasie (46-48). Allo stesso modo, possono esservi mutazioni genetiche di questo tipo nel mesotelioma pleurico maligno (13, 50-54).

Esperimenti scientifici hanno dimostrato che se questo gene viene "spento", si può verificare una sorta di "accelerazione" nella cancerogenesi dovuta all'esposizione ad amianto (55-59).

Studi di terapia genica sono volti alla riattivazione del gene p16INK4a/p14ARF, per ripristinare le funzioni che vengono perse quando questo gene risulta mutato. Queste ricerche hanno dimostrato che, riattivando il gene in questione, si ottiene un arresto del ciclo cellulare delle cellule di mesotelioma, una inibizione della fosforilazione di pRb, una diminuzione della crescita cellulare. Tutte queste modificazioni potrebbero essere legate, dunque, ad un aumento della sopravvivenza, un incremento dei livelli di proteina p53, una spinta verso l'apoptosi cellulare (60-63,12). La terapia genica, volta al ripristino delle funzioni alterate dalla mutazione di questo gene, sembrerebbe avere dei risultati preliminari promettenti.

NF2

NF2 è una sigla che si riferisce al gene neurofibromatosi di tipo 2 ed è una caratteristica genetica che viene ereditata in modo autosomico dominante e che comporta la predisposizione ad una sindrome tumorale, caratterizzata dallo sviluppo di schwannomi vestibolari bilaterali dell'VIII nervo cranico e altre neoplasia cerebrali, inclusi meningiomi ed ependinomi.

Questa sindrome deriva dalla mancata espressione del gene NF2 che è un oncosoppressore.

Inoltre, questo gene, sebbene sia conosciuto per la sindrome menzionata, risulta associato al mesotelioma maligno (64-69).

La mancata attività proteica legata alla codificazione del gene mutato sembrerebbe legata ad una maggior possibilità di carcinogenesi, rispetto a quei pazienti che non hanno questa alterazione genetica. Questo dato risulta sicuramente incrementato per i pazienti che sono stati esposti ad amianto (22,70). Tuttavia, la precisa definizione delle funzionalità di questo gene non è stata ancora completamente determinata.

La terapia genetica legata a questo gene riguarda il tentativo di "over-esprimere" il gene in questione utilizzando dei vettori virali. Questi studi hanno dimostrato risultati interessanti come il controllo del ciclo cellulare e della proliferazione (71-75).

Sicuramente la riespressione del gene NF2 nei pazienti affetti da mesotelioma maligno potrebbe contribuire in modo significativo all'inibizione della proliferazione cellulare e dell'invasività tumorale (76).

BAP-1

Alcuni studi clinici hanno cercato di comprendere come mai in alcuni villaggi sembrava essere presente una sorta di predisposizione genetica al mesotelioma pleurico. In queste ricerche, tra i geni alterati e dunque considerati coinvolti in questa patogenesi, è stato riscontrato anche BAP-1 (77-79).

Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che BAP-1 è un onco-soppressore localizzato sul cromosoma 3p21 che sembrerebbe avere un ruolo nella regolazione del ciclo cellulare e nella risposta al danno del DNA (80-81).

Questa alterazione genetica è stata riscontrata in pazienti affetti da mesotelioma maligno, soprattutto nell'istotipo squamoso piuttosto che in quello epitelioide (82-84).

In particolare, questa modificazione genetica patologica sembrerebbe legata ad una peggior prognosi (85-86), oltre che allo sviluppo di neoplasie (87).

La terapia genica è in corso di studio non solo per arrivare a proporre un trattamento efficace per i pazienti che presentano l'alterazione genica di questo gene, ma anche per prevenire eventualmente il mesotelioma maligno in soggetti che risultato mutati per BAP-1. [Questo gene è stato scoperto da Michele Carbone, ritenuto il massimo esperto internazionale nello studio del mesotelioma pleurico, tumore maligno della pleura, che è impegnato da anni nell'identificazione di bersagli molecolari e nello sviluppo di terapie innovative per questa importante neoplasia.

Michele Carbone, è stato uno tanti cervelli in fuga italiani, che dalla città capoluogo della Calabria 32 anni fa è partito con una valigia piena di esperienze e sogni, per

approdare negli Stati Uniti d'America dove ha lavorato per otto anni ai National Institutes of Health a Bethesda, poi all' università di Chicago e alla Loyola University di Chicago per un totale di 12 anni, dove ha fatto la carriera Universitaria fino a diventare professore ordinario e direttore di Oncologia Toracica, e infine all'università delle Hawaii, dove nel corso di altri dodici anni è stato *chairman* (primario) di anatomia patologica, direttore del Cancer Center e direttore di oncologia toracica, ruolo che ricopre attualmente. Faccio questa citazione molto volentieri perchè conferma quanto da me scritto, in precedenza, nella Premessa del presente Capitolo. In una intervista riportata sul web Michele Carbone ha risposto alla domanda dell'intervistatore così: " *La mia storia è comune per molti aspetti a tanti Calabresi che per motivi diversi sono andati all'estero e contribuiscono al progresso economico, scientifico e culturale di Paesi già tecnologicamente ed economicamente più avanzati dell'Italia e della Calabria in particolare. Certo che sono un cervello in fuga, perlomeno nella denominazione comune ci chiamano così. Anni fa passeggiando con l'ex ministro della scienza, Ruberti - durante una serata di gala all'ambasciata italiana a Washington - gli feci una proposta per far rientrare i "cervelli in fuga" nel nostro Paese. Mi rispose col suo simpaticissimo accento napoletano: "Ma tu stai tanto bene acca`, ma me lo sai dire perché vuoi tornare in Italia? Ma che ci vieni a fare? Ma stattene acca` che stai tanto bene!". E così ho seguito il suo consiglio e sono rimasto negli States. Svolgo questa professione per passione e perché voglio contribuire alla ricerca ".*]

LATS2

Il Large Tumor Suppressor (LATS) é stato il primo marcatore tumorale identificato nella drosophila (88).

Nell'uomo questo gene si trova in una regione del cromosoma 13 (13q11-12) e risulta frequentemente alterato nei tumori (89-90).

Sono state identificate due forme di LATS: LATS1 e LATS2. In particolare, LATS2 é una proteina centrosomale che sembra sia implicata nella suddivisione mitotica (91), nella regolazione dell'inibizione della crescita di Hippo (37) e nell'attivazione di p53 (92-93).

Questo gene é stato studiato nel mesotelioma maligno ed in particolare in linee cellulari caratterizzate da una delezione del cromosoma 13q11-12. Per queste analisi sono state utilizzate delle tecniche di ibridazione genomica comparativa, confermate poi tramite PCR.

Questi test hanno dimostrato la presenza di mutazioni geniche di LATS2 nelle cellule di mesotelioma magligno (25).

Secondo queste ricerche, LATS2 sembrerebbe avere un ruolo nella proliferazione e nella sopravvivenza cellulare. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare se questo gene giochi un ruolo effettivamente causale nello sviluppo di mesotelioma maligno.

Metilazione del DNA

Nel mesotelioma maligno studi riguardanti la metilazione del DNA hanno mostrato risultati promettenti.

E' stato dimostrato che il profilo di metilazione puo' essere considerato come un discriminante tra la pleura fisiologica e le sue alterazioni patologiche, in particolare quelle caratteristiche del mesotelioma (94).

Vi sono studi che ritengono che il profilo di metilazione possa addirittura essere considerato come un marcatore diagnostico utile per identificare neoplasie della pleura primitive e secondarie (95).

Altre ricerche si sono soffermate sulla relazione tra l'outcome dei pazienti e il loro stato di metilazione ed hanno notato interessanti differenza riguardanti la sopravvivenza in relazione con questa alterazione genetica (96).

Altri studi hanno analizzato anche la diagnosi e l'eventuale approccio terapeutico epigenetico (15,97).

MicroRNA

L'espressione dei miRNA é un ulteriore meccanismo importante nello sviluppo di tumori, secondario alla loro capacità di controllare differenti processi biolgici.

Per questo motivo, molti ricercatori hanno soffermato la loro attenzione sul profilo dei miRNA per verificare eventuali discrepanze/associazioni tra queste diverse espressioni genetiche e la pleura (98-103).

Altri geni

Il gene salvador (SAV), componente della cascata Hippo è stato scoperto nella drosofila 81349 ed è considerato uno dei geni soppressori alterati in differenti forme neoplastiche (16, 104-105). Recentemente, è stata dimostrata la delezione a livello del cromosoma 14q22 in circa il 5% delle linee cellulari di mesotelioma; tuttavia, il reale ruolo di questo gene nella patogenesi di questa malattia è ancora in corso di studio (25).

Inoltre, a livello delle linee cellulari di mesotelioma maligno è stata riscontrata anche una delezione a livello del gene della ß-catenina (CTNNB1) in circa il 10% dei casi (106). Il CTNNB1 sembrerebbe essere un fattore di stimolazione della crescita cellulare in differenti forme tumorali (107),sebbene anche in questo cqso ulteriori studi potranno chiarirne l'eventuale ruolo patogenetico.

Recenti studi hanno suggerito che la via di segnale Hedgehog è attivata nelle linee cellulari di mesotelioma maligno (108). Infatti, questa via di comunicazione sembrerebbe regolata da 13 geni nella patogenesi cancerosa. Tuttavia solo tre di questi geni sono risultati mutati nelle linee di mesotelioma maligno: PTCH1, SMO and SUFU (108-110).

Il ritmo circadiano è regolato da differenti geni e proteine che riguardano diversi processi: il sonno, la temperatura corporea, gli ormoni, la risposta immunitaria e tanti altri (111). Diversi studi hanno dimostrato una possibile correlazione tra le alterazioni del ritmo circadiano e lo sviluppo di cancro (112-113). Nell' ambito del mesotelioma maligno sono in corso studi su differenti geni tra i quali i seguenti: the clock genes PER (period), CRY (cryptochrome) BMAL1 (aryl hydrocarbonreceptor nuclear translocator-like) (114-116).

CONCLUSIONI

Le alterazioni genetiche associate al mesotelioma maligno sono in corso di studio: molte sono state identificate e tante altre sono in via di definizione.

Tutte queste ricerche sono volte al raggiungimento di una maggior conoscenza anche della genetica del mesotelioma maligno, per comprendere come mutazioni genetiche possano correlare a questa patologia.

Definirne il ruolo patogenetico ed eventualmente causale aprirebbe a nuove prospettive di ricerca e sicuramente a possibili strategie terapeutiche sperimentali volte a ripristinare, qualora possibile, una corretta genetica che in queste malattie appare distorta.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] C. Tan, T. Treasure, Mesothelioma: time to take stock, J. R. Soc. Med. 98 (2005) 455–458.
[2] M.R. Becklake, E. Bagatin, J.A. Neder, Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century, Int. J. Tuberc. Lung Dis. 11 (2007) 356–369.
[3] H. Yang, J. Testa, M. Carbone, Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis, Curr. Treat. Options in Oncol. 9 (2008) 147–157.
[4] J.P. van Meerbeeck, R. Gaafar, C. Manegold, R.J. Van Klaveren, E.A. Van Marck,

M. Vincent, C. Legrand, A. Bottomley, C. Debruyne, G. Giaccone, Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada, J. Clin. Oncol. 23 (2005) 6881–6889.
[5] J.C. Wagner, C.A. Sleggs, P. Marchand, Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province, Br. J. Ind. Med. 17 (1960) 260–271.
[6] ATSDR, Public Health Statement for Asbestos, 2001.
[7] J.J. Manfredi, J. Dong, W.J. Liu, L. Resnick-Silverman, R. Qiao, P. Chahinian, M. Saric, A.R. Gibbs, J.I. Phillips, J. Murray, C.W. Axten, R.P. Nolan, S.A. Aaronson, Evidence against a role for SV40 in humanmesothelioma, Cancer Res. 65 (2005) 2602–2609.
[8] P. Carthew, R. Hill, R. Edwards, P. Lee, Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after exposure, Hum. Exp. Toxicol. 11 (1992) 530–534.
[9] F.E. Mott, Mesothelioma: a review, Ochsner J. 12 (2012) 70–79.
[10] D.A. Fennell, Genetics and molecular biology of mesothelioma, Malignant Mesothelioma, vol. 189, Springer, Berlin Heidelberg, 2012, pp. 149–167.
[11] M. Cheung, J. Talarchek, K. Schindeler, E. Saraiva, L.S. Penney,M. Ludman, J.R. Testa, Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma, Cancer Genet. 206 (2013) 206–210.
[12] C.T. Yang, L. You, C.C. Yeh, J.W.C. Chang, F. Zhang, F. McCormick, D.M. Jablons, Adenovirus-mediated p14ARF gene transfer in human mesothelioma cells, J. Natl. Cancer Inst. 92 (2000) 636–641.
[13] S. Xio, D. Li, J. Vijg, D.J. Sugarbaker, J.M. Corson, J.A. Fletcher, Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma, Oncogene 11 (1995) 511–515.
[14] M. Ladanyi, Implications of P16/CDKN2A deletion in pleural mesotheliomas, Lung Cancer 49 (2005) S95–S98(Amsterdam, Netherlands).
[15] D. Jean, J. Daubriac, F.o. Le Pimpec-Barthes, F.o. Galateau-Salle, M.C. Jaurand, Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment, Arch. Pathol. Lab. Med. 136 (2012) 277–293.
[16] K.P. Lee, J.H. Lee, T.S. Kim, T.H. Kim, H.D. Park, J.S. Byun, M.C. Kim, W.I. Jeong, D.F. Calvisi, J.M. Kim, D.S. Lim, The Hippo–Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis, Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (2010) 8248–8253.
[17] C. Frezza, C.P. Martins, From tumor prevention to therapy: empowering p53 to fight back, Drug Resist. Updat. 15 (2012) 258–267.
[18] Y. Sekido, Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells, Cancer Sci. 101 (2009) 1–6.
[19] A.A. Bahnassy, A.-R.N. Zekri, A.A. Abou-Bakr, M.M. El-Deftar, A. El-Bastawisy, M.A. Sakr, G.M. El-sherif, R.M. Gaafar, Aberrant expression of cell cycle regulatory genes predicts overall and disease free survival in malignant pleuralmesothelioma

patients, Exp. Mol. Pathol. 93 (2012) 154–161.
[20] S.L. O'Kane, R.J. Pound, A. Campbell, N. Chaudhuri, M.J. Lind, L. Cawkwell, Expression of bcl-2 family members in malignant pleural mesothelioma, Acta Oncol. 45 (2006) 449–453.
[21] T. Maehama, J.E. Dixon, The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, J. Biol. Chem. 273 (1998) 13375–13378.
[22] D.A. Altomare, H. You, G.H. Xiao, M.E. Ramos-Nino, K.L. Skele, A. De Rienzo, S.C. Jhanwar, B.T. Mossman, A.B. Kane, J.R. Testa, Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated AKT/PKB activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth, Oncogene 24 (2005) 6080–6089.
[23] S.M. Wilson, D. Barbone, T.-M. Yang, D.M. Jablons, R. Bueno, D.J. Sugarbaker, S.L. Nishimura, G.J. Gordon, V.C. Broaddus, mTOR mediates survival signals in malignant mesothelioma grown as tumor fragment spheroids, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 39 (2008) 576–583.
[24] M. Carbone, L. Ferris, F. Baumann, A. Napolitano, C. Lum, E. Flores, G. Gaudino, A. Powers, P. Bryant-Greenwood, T. Krausz, E. Hyjek, R. Tate, J. Friedberg, T. Weigel, H. Pass, H. Yang, BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs, J. Transl. Med. 10 (2012) 179.
[25] H. Murakami, T. Mizuno, T. Taniguchi, M. Fujii, F. Ishiguro, T. Fukui, S. Akatsuka, Y. Horio, T. Hida, Y. Kondo, S. Toyokuni,H. Osada, Y. Sekido, LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma, Cancer Res. 71 (2011) 873–883.
[26] Y. Suzuki, H.Murakami, K. Kawaguchi, T. Tanigushi, M. Fujii, K. Shinjo, Y. Kondo, H. Osada, K. Shimokata, Y. Horio, Y. Hasegawa, T. Hida, Y. Sekido, Activation of the PI3K-AKT pathway in human malignant mesothelioma cells, Mol. Med. Rep. 2 (2009) 181–188.
[27] A.Y. Lee, D.J. Raz, B. He, D.M. Jablons, Update on the molecular biology of malignant mesothelioma, Cancer 109 (2007) 1454–1461.
[28] J.G. Edwards, D.E.B. Swinson, J.L. Jones, D.A. Waller, K.J. O'Byrne, EGFR expression: associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma, Lung Cancer 54 (2006) 399–407(Amsterdam, Netherlands).
[29] D. Hanahan, J. Folkman, Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis, Cell 86 (1996) 353–364.
[30] L. Strizzi, A. Catalano, G. Vianale, S. Orecchia, A. Casalini, G. Tassi, R. Puntoni, L. Mutti, A. Procopio, Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma, J. Pathol. 193 (2001) 468–475.
[31] H.L. Kindler, Moving beyond chemotherapy: novel cytostatic agents for malignant mesothelioma, Lung Cancer 45 (2004) S125–S127(Amsterdam, Netherlands).
[32] R.A. Kratzke, G.A. Otterson, C.E. Lincoln, S. Ewing, H. Oie, J. Geradts, F.J. Kaye, Immunohistochemical analysis of the p16INK4 cyclin-dependent kinase inhibitor in malignant mesothelioma, J. Natl. Cancer Inst. 87 (1995) 1870–1875.

[33] S.W. Lowe, C.J. Sherr, Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles, Curr. Opin. Genet. Dev. 13 (2003) 77–83.
[34] K. Segers, M. Ramael, S.K. Singh, E. Marck, J. Weyler, J. Meerbeeck, P. Vermeire, Immunoreactivity for bcl-2 protein in malignant mesothelioma and nonneoplastic mesothelium, Virchows Arch. 424 (1994) 631 634.
[35] Y. Soini, V. Kinnula, R. Kaarteenaho-Wiik, E. Kurttila, K. Linnainmaa, P. Pääkkö, Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins bcl-2, mcl-1, bcl-X, and bax in malignant mesothelioma, Clin. Cancer Res. 5 (1999) 3508–3515.
[36] S. Hopkins-Donaldson, R. Cathomas, A.P. Simões-Wüst, S. Kurtz, L. Belyanskya, R.A. Stahel, U. Zangemeister-Wittke, Induction of apoptosis and chemosensitization of mesothelioma cells by Bcl-2 and Bcl-xL antisense treatment, Int. J. Cancer 106 (2003) 160–166.
[37] F.-X. Yu, K.-L. Guan, The Hippo pathway: regulators and regulations, Genes Dev. 27 (2013) 355–371.
[38] T. Mizuno, H. Murakami, M. Fujii, F. Ishiguro, I. Tanaka, Y. Kondo, S. Akatsuka, S. Toyokuni, K. Yokoi, H. Osada, Y. Sekido, YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes, Oncogene 31 (2012) 5117–5122.
[39] M. Fujii, T. Toyoda, H. Nakanishi, Y. Yatabe, A. Sato, Y. Matsudaira, H. Ito, H. Murakami, Y. Kondo, E. Kondo, T. Hida, T. Tsujimura, H. Osada, Y. Sekido, TGF-ß synergizes with defects in the Hippo pathway to stimulate human malignant mesothelioma growth, J. Exp. Med. 209 (2012) 479–494.
[40] K. Saito-Diaz, T. Chen, X. Wang, C. Thorne, H. Wallace, A. Page-McCaw, E. Lee, The way Wnt works: components and mechanism, Growth Factors 31 (2013) 1–31.
[41] K. Uematsu, S. Kanazawa, L. You, B. He, Z. Xu, K. Li, B.M. Peterlin, F. McCormick, D.M. Jablons, Wnt pathway activation in mesothelioma: evidence of disheveled overexpression and transcriptional activity of Î2-catenin, Cancer Res. 63 (2003) 4547–4551.
[42] M. Ruas, G. Peters, The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives, Biochim. Biophys. Acta 1378 (1998) F115–F177.
[43] G. Thillainadesan, J.M. Chitilian, M. Isovic, J.N. Ablack, J.S. Mymryk, M. Tini, J. Torchia, TGF-beta-dependent active demethylation and expression of the p15ink4b tumor suppressor are impaired by the ZNF217/CoREST complex, Mol. Cell 46 (2012) 636–649.
[44] P. Krimpenfort, A. Ijpenberg, J.Y. Song, M. van der Valk, M. Nawijn, J. Zevenhoven, A. Berns, p15Ink4b is a critical tumour suppressor in the absence of p16Ink4a, Nature 448 (2007) 943–946.
[45] P. Berggren, R. Kumar, S. Sakano, L. Hemminki, T.Wada, G. Steineck, J. Adolfsson, P. Larsson, U. Norming, H. WijkstrÃ¶m, K. Hemminki, Detecting homozygous deletions in the CDKN2A(p16INK4a)/ARF(p14ARF) gene in urinary bladder cancer using real-time quantitative PCR, Clin. Cancer Res. 9 (2003) 235–242.
[46] L.L. Chang, W.T. Yeh, S.Y. Yang, W.J. Wu, C.H. Huang, Genetic alterations of p16INK4a and p14ARF genes in human bladder cancer, J.Urol. 170 (2003) 595–600.

[47] V.L. Brown, C.A. Harwood, T. Crook, J.G. Cronin, D.P. Kelsell, C.M. Proby, p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma, J. Invest. Dermatol. 122 (2004) 1284–1292.
[48] J.L. Wang, B.Y. Zheng, X.D. Li, K. Nokelainen, T. Angstrom, M.S. Lindstrom, K.L. Wallin, p16INK4A and p14ARF expression pattern by immunohistochemistry in human papillomavirus-related cervical neoplasia, Mod. Pathol. 18 (2005) 629–637.
[49] J.Q. Cheng, S.C. Jhanwar, W.M. Klein, D.W. Bell,W.-C. Lee, D.A. Altomare, T. Nobori, O.I. Olopade, A.J. Buckler, J.R. Testa, p16 Alterations and deletion mapping of 9p21– p22 in malignant mesothelioma, Cancer Res. 54 (1994) 5547–5551.
[50] P.B. Illei, V.W. Rusch, M.F. Zakowski, M. Ladanyi, Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas, Clin. Cancer Res. 9 (2003) 2108–2113.
[51] F.B. Onofre, A.S. Onofre, N. Pomjanski, B. Buckstegge, H.J. Grote, A. Bocking, 9p21 Deletion in the diagnosis of malignantmesothelioma in serous effusions additional to immunocytochemistry, DNA–ICM, and AgNOR analysis, Cancer 114 (2008) 204–215.
[52] M. Takeda, T. Kasai, Y. Enomoto, M. Takano, K. Morita, E. Kadota, N. Iizuka, H.Maruyama, A. Nonomura, Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin-embedded tissues, J. Clin. Pathol. 65 (2012) 77–82.
[53] S. Chiosea, A. Krasinskas, P.T. Cagle, K.A. Mitchell, D.S. Zander, S. Dacic, Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas, Mod. Pathol. 21 (2008) 742–747.
[54] J.R. Fischer, U. Ohnmacht, N. Rieger, M. Zemaitis, C. Stoffregen, M. Kostrzewa, E. Buchholz, C. Manegold, H. Lahm, Promoter methylation of RASSF1A, RARÎ2 and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma, Lung Cancer 54 (2006) 109–116.
[55] T. Kamijo, F. Zindy, M.F. Roussel, D.E. Quelle, J.R. Downing, R.A. Ashmun, G. Grosveld, C.J. Sherr, Tumor suppression at the mouse INK4a locus mediated by the alternative reading frame product p19ARF, Cell 91 (1997) 649–659.
[56] N.E. Sharpless, N. Bardeesy, K.H. Lee, D. Carrasco, D.H. Castrillon, A.J. Aguirre, E.A. Wu, J.W. Horner, R.A. DePinho, Loss of p16Ink4a with retention of p19Arf predisposes mice to tumorigenesis, Nature 413 (2001) 86–91.
[57] M. Serrano, H. Lee, L. Chin, C. Cordon-Cardo, D. Beach, R.A. DePinho, Role of the INK4a locus in tumor suppression and cell mortality, Cell 85 (1996) 27–37.
[58] D.A. Altomare, C.W. Menges, J. Pei, L. Zhang, K.L. Skele-Stump, M. Carbone, A.B. Kane, J.R. Testa, Activated TNF-alpha/NF-kappaB signaling via down-regulation of Fas-associated factor 1 in asbestos-induced mesotheliomas from Arf knockout mice, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106 (2009) 3420–3425.
[59] D.A. Altomare, C.W. Menges, J. Xu, J. Pei, L. Zhang, A. Tadevosyan, E. Neumann-Domer, Z. Liu, M. Carbone, I. Chudoba, A.J. Klein-Szanto, J.R. Testa, Losses of both products of the Cdkn2a/Arf locus contribute to asbestos-induced mesothelioma development and cooperate to accelerate tumorigenesis, PLoS One 6 (2011) e18828.

[60] S. Frizelle, J. Rubins, J. Zhou, D. Curiel, R. Kratzke, Gene therapy of established mesothelioma xenografts with recombinant p16INK4a adenovirus, Cancer Gene Ther. 7 (2000) 1421–1425.
[61] S. Frizelle, J. Rubins, J. Zhou, D. Curiel, R. Kratzke, Gene therapy of established mesothelioma xenografts with recombinant p16INK4a adenovirus, Cancer Gene Ther. 7 (2000) 1421–1425.
[62] C. Yang, L. You, Y. Lin, C. Lin, F. McCormick, D. Jablons, A comparison analysis of anti-tumor efficacy of adenoviral gene replacement therapy (p14ARF and p16INK4A) in human mesothelioma cells, Anticancer Res. 23 (2003) 33–38.
[63] Y. Tada, H. Shimada, K. Hiroshima, M. Tagawa, A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine, Biomed. Res. Int. 2013 (2013) 8.
[64] D.G.R. Evans, Neurofibromatosis 2 [bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II], Genet. Med. 11 (2009) 599.
[65] Y. Sekido, H.I. Pass, S. Bader, D.J.Y. Mew, M.F. Christman, A.F. Gazdar, J.D. Minna, Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer, Cancer Res. 55 (1995) 1227–1231.
[66] A.B. Bianchi, S.I. Mitsunaga, J.Q. Cheng, W.M. Klein, S.C. Jhanwar, B. Seizinger, N. Kley, A.J. Klein-Szanto, J.R. Testa, High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92 (1995) 10854–10858.
[67] P. Andujar, J.C. Pairon, A. Renier, A. Descatha, I. Hysi, I. Abd-Alsamad, M.A. Billon- Galland, H.l.n. Blons, B.n.d. Clin, C. Danel, D. Debrosse, F.o. Galateau-SallÃ©, B. Housset, P. Laurent-Puig, F.o. Le Pimpec-Barthes, M. Letourneux, I. Monnet, J.F.o. RÃ©gnard, P. Validire, J. Zucman-Rossi, M.C. Jaurand, D. Jean, Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma, Mutagenesis 28 (2013) 323–331.
[68] H. Nemoto, G. Tate, K. Kishimoto,M. Saito, A. Shirahata, T. Umemoto, T. Matsubara, T. Goto, H.Mizukami, G. Kigawa, T.Mitsuya, K. Hibi, Heterozygous loss of NF2 is an early molecular alteration in well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum, Cancer Genet. 205 (2012) 594–598.
[69] M. Guled, L. Lahti, P.M. Lindholm, K. Salmenkivi, I. Bagwan, A.G. Nicholson, S. Knuutila, CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma—a miRNA microarray analysis, Genes Chromosom. Cancer 48 (2009) 615–623.
[70] J. Jongsma, E. van Montfort, M. Vooijs, J. Zevenhoven, P. Krimpenfort, M. van derValk, M. van de Vijver, A. Berns, A conditional mouse model for malignant mesothelioma, Cancer Cell 13 (2008) 261–271.
[71] K. Ikeda, Y. Saeki, C. Gonzalez-Agosti, V. Ramesh, E.A. Chiocca, Inhibition of NF2-negative and NF2-positive primary human meningioma cell proliferation by overexpression of merlin due to vector-mediated gene transfer, J. Neurosurg. 91 (1999) 85–92.
[72] K.M.M. Schulze, C.O. Hanemann, H.W. Müller, H. Hanenberg, Transduction of

wild-type merlin into human schwannoma cells decreases schwannoma cell growth and induces apoptosis, Hum. Mol. Genet. 11 (2002) 69–76.
[73] J. Fraenzer, H. Pan, L.J. Minimo, G. Smith, D. Knauer, G. Hung, Overexpression of the NF2 gene inhibits schwannoma cell proliferation through promoting PDGFR degradation, Int. J. Oncol. 2003 (2003) 1493–1500.
[74] F.C. Morales, J.R. Molina, Y. Hayashi, M.-M. Georgescu, Overexpression of ezrin inactivates NF2 tumor suppressor in glioblastoma, Neuro-Oncology 12 (2010) 528–539.
[75] P. Poulikakos, G. Xiao, R. Gallagher, S. Jablonski, S. Jhanwar, J. Testa, Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK, Oncogene 25 (2006) 5960–5980.
[76] G.H. Xiao, R. Gallagher, J. Shetler, K. Skele, D.A. Altomare, R.G. Pestell, S. Jhanwar, J.R. Testa, The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression, Mol. Cell. Biol. 25 (2005) 2384–2394.
[77] I. Roushdy-Hammady, J. Siegel, S. Emri, J.R. Testa, M. Carbone, Geneticsusceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey, Lancet 357 (2001) 444–445.
[78] A.U. Dogan, Y.I. Baris, M. Dogan, S. Emri, I. Steele, A.G. Elmishad,M. Carbone,Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey, Cancer Res. 66 (2006) 5063–5068.
[79] M. Metintas,G.Hillerdal, S.Metintas, P.Dumortier, Endemicmalignantmesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors, Arch. Environ. Occup. Health 65 (2010) 86–93.

[80] J.R. Testa,M. Cheung, J. Pei, J.E. Below, Y. Tan, E. Sementino, N.J. Cox, A.U. Dogan, H.I. Pass, S. Trusa, M. Hesdorffer, M. Nasu, A. Powers, Z. Rivera, S. Comertpay, M. Tanji, G. Gaudino, H. Yang, M. Carbone, Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma, Nat. Genet. 43 (2011) 1022–1025.
[81] T. Popova, L. Hebert, V. Jacquemin, S. Gad, V. Caux-Moncoutier, C. Dubois-d Enghien, B. Richaudeau, X. Renaudin, J. Sellers, A. Nicolas, X. Sastre-Garau, L. Desjardins, G. Gyapay, V. Raynal, Olga M. Sinilnikova, N. Andrieu, E. Manié, A. de Pauw, P. Gesta, V. Bonadona, Christine M. Maugard, C. Penet, M.F. Avril, E. Barillot, O. Cabaret, O. Delattre, S. Richard, O. Caron, M. Benfodda, H.-H. Hu, N. Soufir, B. Bressac-de Paillerets, D. Stoppa-Lyonnet, M.-H. Stern, Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas, Am. J. Hum. Genet. 92 (2013) 974–980.
[82] M. Bott, M. Brevet, B.S. Taylor, S. Shimizu, T. Ito, L.Wang, J. Creaney, R.A. Lake, M.F. Zakowski, B. Reva, C. Sander, R. Delsite, S. Powell, Q. Zhou, R. Shen, A. Olshen, V. Rusch, M. Ladanyi, The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma, Nat. Genet. 43 (2011) 668–672.
[83] Y. Yoshikawa, A. Sato, T. Tsujimura, M. Emi, T. Morinaga, K. Fukuoka, S. Yamada, A. Murakami, N. Kondo, S. Matsumoto, Y. Okumura, F. Tanaka, S.

Hasegawa, T. Nakano, T. Hashimoto-Tamaoki, Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma, Cancer Sci. 103 (2012) 868–874.
[84] M. Zauderer, M. Bott, R. McMillan, C. Sima, V. Rusch, L. Krug, M. Ladanyi, Clinical characteristics of patients withmalignant pleuralmesothelioma harboring somatic BAP1 mutations, J. Thorac. Oncol. 8 (2013) 1430–1433.
[85] L. Arzt, F. Quehenberger, I. Halbwedl, T. Mairinger, H. Popper, BAP1 protein is a progression factor in malignant pleural mesothelioma, Pathol. Oncol. Res. (2013) 1–7.
[86] R.Murali, T.Wiesner,R. Scolyer, Tumours associated with BAP1mutations, Pathology 45 (2013) 116–126.
[87] R. Pilarski, C.M. Cebulla, J.B.Massengill, K. Rai, T. Rich, L. Strong, B. McGillivray,M.-J. Asrat, F.H. Davidorf, M.H. Abdel-Rahman, Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases, Genes Chromosom. Cancer 53 (2) (2013) 177–182.
[88] R.W. Justice, O. Zilian, D.F. Woods, M. Noll, P.J. Bryant, The Drosophila tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation, Genes Dev. 9 (1995) 534–546.
[89] N. Yabuta, T. Fujii, N.G. Copeland, D.J. Gilbert, N.A. Jenkins, H. Nishiguchi, Y. Endo, S. Toji, H. Tanaka, Y. Nishimune, H. Nojima, Structure, expression, and chromosome mapping of LATS2, a mammalian homologue of the Drosophila tumor suppressor gene lats/warts, Genomics 63 (2000) 263–270.
[90] C.F. Chen, S.H. Yeh, D.S. Chen, P.J. Chen, Y.S. Jou, Molecular genetic evidence supporting a novel human hepatocellular carcinoma tumor suppressor locus at 13q12.11, Genes Chromosom. Cancer 44 (2005) 320–328.
[91] Y. Aylon, D. Michael, A. Shmueli, N. Yabuta, H. Nojima,M. Oren, A positive feedback loop between the p53 and Lats2 tumor suppressors prevents tetraploidization, Genes Dev. 20 (2006) 2687–2700.
[92] Y. Aylon, Y. Ofir-Rosenfeld, N. Yabuta, E. Lapi, H. Nojima, X. Lu, M. Oren, The Lats2 tumor suppressor augments p53-mediated apoptosis by promoting the nuclear proapoptotic function of ASPP1, Genes Dev. 24 (2010) 2420–2429.
[93] S. Visser, X. Yang, LATS tumor suppressor: a new governor of cellular homeostasis, Cell Cycle 9 (2010) 3922–3933.
[94] B.C. Christensen, E.A. Houseman, J.J. Godleski, C.J.Marsit, J.L. Longacker, C.R. Roelofs, M.R. Karagas, M.R. Wrensch, R.-F. Yeh, H.H. Nelson, J.L. Wiemels, S. Zheng, J.K. Wiencke, R. Bueno, D.J. Sugarbaker, K.T. Kelsey, Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome, Cancer Res. 69 (2009) 227–234.
[95] Y. Goto, K. Shinjo, Y. Kondo, L. Shen,M. Toyota, H. Suzuki,W. Gao, B. An, M. Fujii, H. Murakami, H. Osada, T. Taniguchi, N. Usami,M. Kondo, Y. Hasegawa, K. Shimokata, K. Matsuo, T. Hida, N. Fujimoto, T. Kishimoto, J.-P.J. Issa, Y. Sekido, Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma, Cancer Res. 69 (2009) 9073–9082.

[96] J.R. Fischer, U. Ohnmacht, N. Rieger, M. Zemaitis, C. Stoffregen, M. Kostrzewa, E. Buchholz, C. Manegold, H. Lahm, Promoter methylation of RASSF1A, RARß and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma, Lung Cancer 54 (2006) 109–116.
[97] F. Vandermeers, S. Neelature Sriramareddy, C. Costa, R. Hubaux, J.-P. Cosse, L. Willems, The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma, Lung Cancer 81 (2013) 311–318(Amsterdam, Netherlands).
[98] S.V. Ivanov, C.M.V. Goparaju, P. Lopez, J. Zavadil, G. Toren-Haritan, S. Rosenwald,M. Hoshen, A. Chajut, D. Cohen, H.I. Pass, Pro-tumorigenic effects of miR-31 loss in mesothelioma, J. Biol. Chem. 285 (2010) 22809–22817.
[99] G. Reid, M.E. Pel, M.B. Kirschner, Y.Y. Cheng, N. Mugridge, J.Weiss, M.Williams, C. Wright, J.J.B. Edelman, M.P. Vallely, B.C. McCaughan, S. Klebe, H. Brahmbhatt, J.A. MacDiarmid, N. van Zandwijk, Restoring expression of miR-16: a novel approach to therapy for malignant pleural mesothelioma, Ann. Oncol. 24 (12) (2013) 3128–3135.
[100] G.V. Gee, D.C. Koestler, B.C. Christensen, D.J. Sugarbaker, D. Ugolini, G.P. Ivaldi, M.B. Resnick, E.A. Houseman, K.T. Kelsey, C.J. Marsit, Downregulated microRNAs in the differential diagnosis of malignant pleural mesothelioma, Int. J. Cancer 127 (2010) 2859–2869.
[101] M.B. Kirschner, Y.Y. Cheng, B. Badrian, S.C. Kao, J. Creaney, J.J. Edelman, N.J. Armstrong, M.P. Vallely, A.W. Musk, B.W. Robinson, B.C. McCaughan, S. Klebe, S.E. Mutsaers, N. van Zandwijk, G. Reid, Increased circulating miR-625–3p: a potential biomarker for patients with malignant pleural mesothelioma, J Thorac Oncol 7 (2012) 1184–1191.
[102] T.Muraoka, J. Soh, S. Toyooka, K. Aoe, N. Fujimoto, S. Hashida, Y.Maki, N. Tanaka, K. Shien, M. Furukawa, H. Yamamoto, H. Asano, K. Tsukuda, T. Kishimoto, T. Otsuki, S. Miyoshi, The degree of microRNA-34b/c methylation in serum-circulating DNA is associated with malignant pleural mesothelioma, Lung Cancer 82 (3) (2013) 485–490.
[103] M. Cioce, F. Ganci, V. Canu, A. Sacconi, F. Mori, C. Canino, E. Korita, B. Casini, G. Alessandrini, A. Cambria, M.A. Carosi, R. Blandino, V. Panebianco, F. Facciolo, P. Visca, S. Volinia, P. Muti, S. Strano, C.M. Croce, H.I. Pass, G. Blandino, Protumorigenic effects of mir-145 loss in malignant pleural mesothelioma, Oncogene (2013), in press, (Epub ahead of print).
[104] N. Tapon, K.F. Harvey, D.W. Bell, D.C.R. Wahrer, T.A. Schiripo, D.A. Haber, I.K. Hariharan, Salvador Promotes both cell cycle exit and apoptosis in Drosophila and is mutated in human cancer cell lines, Cell 110 (2002) 467–478.
[105] L. Lu, Y. Li, S.M. Kim, W. Bossuyt, P. Liu, Q. Qiu, Y. Wang, G. Halder, M.J. Finegold, J.-S. Lee, R.L. Johnson, Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver, Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (2010) 1437–1442.
[106] K. Shigemitsu, Y. Sekido, N. Usami, S.Mori,M. Sato, Y. Horio, Y. Hasegawa, S. Bader, A. Gazdar, J. Minna, T. Hida, H. Yoshioka, M. Imaizumi, Y. Ueda, M.

Takahashi, K. Shimokata, Genetic alteration of the beta-catenin gene (CTNNB1) in human lung cancer and malignant mesothelioma and identification of a new 3p21.3 homozygous deletion, Oncogene 20 (2001) 4249–4257.
[107] N. Usami, Y. Sekido, O. Maeda, K. Yamamoto, J. Minna, Y. Hasegawa, H. Yoshioka, M. Imaizumi, Y. Ueda, M. Takahashi, K. S., Beta-catenin inhibits cell growth of a malignant mesothelioma cell line, NCI-H28, with a 3p21.3 homozygous deletion, Oncogene 22 (2003) 7923–7930.
[108] M. You, J. Varona-Santos, S. Singh, D.J. Robbins, N. Savaraj, D.M. Nguyen, Targeting of the Hedgehog signal transduction pathway suppresses survival ofmalignant pleural mesothelioma cells in vitro, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 147 (1) (2013) 508–516.
[109] C.B. Lim, C.M. Prêle, H.M. Cheah, Y.Y. Cheng, S. Klebe, G. Reid, D.N.Watkins, S. Baltic, P.J. Thompson, S.E. Mutsaers, Mutational analysis of hedgehog signaling pathway genes in human malignant mesothelioma, PLoS One 8 (2013) e66685.
[110] G. Klorin, E. Rozenblum, O. Glebov, R.L. Walker, Y. Park, P.S. Meltzer, I.R. Kirsch, F.J. Kaye, A.V. Roschke, Integrated high-resolution array CGH and SKY analysis of homozygous deletions and other genomic alterations present in malignant mesothelioma cell lines, Cancer Genet. 206 (2013) 191–205.
[111] C. Savvidis, M. Koutsilieris, Circadian rhythm disruption in cancer biology, Mol. Med. 18 (2012) 1249–1260.
[112] R.G. Stevens, Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes, Epidemiology 16 (2005) 254–258.
[113] S. Giacchetti, G. Bjarnason, C. Garufi, D. Genet, S. Iacobelli, M. Tampellini, R. Smaaland, C. Focan, B. Coudert, Y. Humblet, J.L. Canon, A. Adenis, G.L. Re, C. Carvalho, J. Schueller, N. Anciaux, M.A. Lentz, B.t. Baron, T. Gorlia, F. Lévi, Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group, J. Clin. Oncol. 24 (2006) 3562–3569.
[114] O.D. Røe, E. Anderssen, E. Helge, C.H. Pettersen, K.S. Olsen, H. Sandeck, R. Haaverstad, S. Lundgren, E. Larsson, Genome-wide profile of pleuralmesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of themesothelioma phenotype, PLoS One 4 (2009) e6554.
[115] M. Elshazley, M. Sato, T. Hase, R. Yamashita, K. Yoshida, S. Toyokuni, F. Ishiguro, H. Osada, Y. Sekido, K. Yokoi, N. Usami, D.S. Shames, M. Kondo, A.F. Gazdar, J.D.Minna, Y. Hasegawa, The circadian clock gene BMAL1 is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma, Int. J. Cancer 131 (2012) 2820–2831.
[116] M. Brevet, S. Shimizu, M.J. Bott, N. Shukla, Q. Zhou, A.B. Olshen, V. Rusch, M. Ladanyi, Coactivation of receptor tyrosine kinases in malignant mesothelioma as a rationale for combination targeted therapy, J. Thorac. Oncol. 6 (2011) 864–874.

RIFERIMENTI AGGIUNTIVI

R. Pilarski, C.M. Cebulla, J.B.Massengill, K. Rai, T. Rich, L. Strong, B. McGillivray,M.-J.Asrat, F.H. Davidorf, M.H. Abdel-Rahman, Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases, Genes Chromosom. Cancer 53 (2) (2013) 177–182.

R.W. Justice, O. Zilian, D.F. Woods, M. Noll, P.J. Bryant, The Drosophila tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation, Genes Dev. 9 (1995) 534–546.

N. Yabuta, T. Fujii, N.G. Copeland, D.J. Gilbert, N.A. Jenkins, H. Nishiguchi, Y. Endo, S. Toji, H. Tanaka, Y. Nishimune, H. Nojima, Structure, expression, and chromosome mapping of LATS2, a mammalian homologue of the Drosophila tumor suppressor gene lats/warts, Genomics 63 (2000) 263–270.

C.F. Chen, S.H. Yeh, D.S. Chen, P.J. Chen, Y.S. Jou, Molecular genetic evidence supporting a novel human hepatocellular carcinoma tumor suppressor locus at 13q12.11, Genes Chromosom. Cancer 44 (2005) 320–328.

Y. Aylon, D. Michael, A. Shmueli, N. Yabuta, H. Nojima,M. Oren, A positive feedback loop between the p53 and Lats2 tumor suppressors prevents tetraploidization, Genes Dev. 20 (2006) 2687–2700.

Y. Aylon, Y. Ofir-Rosenfeld, N. Yabuta, E. Lapi, H. Nojima, X. Lu, M. Oren, The Lats2 tumor suppressor augments p53-mediated apoptosis by promoting the nuclear proapoptotic function of ASPP1, Genes Dev. 24 (2010) 2420–2429.

S. Visser, X. Yang, LATS tumor suppressor: a new governor of cellular homeostasis, Cell Cycle 9 (2010) 3922–3933.

B.C. Christensen, E.A. Houseman, J.J. Godleski, C.J.Marsit, J.L. Longacker, C.R. Roelofs, M.R. Karagas, M.R. Wrensch, R.-F. Yeh, H.H. Nelson, J.L. Wiemels, S. Zheng, J.K. Wiencke, R. Bueno, D.J. Sugarbaker, K.T. Kelsey, Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome, Cancer Res. 69 (2009) 227–234.

Y. Goto, K. Shinjo, Y. Kondo, L. Shen,M. Toyota, H. Suzuki,W. Gao, B. An, M. Fujii, H. Murakami, H. Osada, T. Taniguchi, N. Usami,M. Kondo, Y. Hasegawa, K. Shimokata, K. Matsuo, T. Hida, N. Fujimoto, T. Kishimoto, J.-P.J. Issa, Y. Sekido, Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma, Cancer Res. 69 (2009) 9073–9082.

J.R. Fischer, U. Ohnmacht, N. Rieger, M. Zemaitis, C. Stoffregen, M. Kostrzewa, E. Buchholz, C. Manegold, H. Lahm, Promoter methylation of RASSF1A, RARß and DAPK predict poor prognosis of patients with malignant mesothelioma, Lung Cancer 54 (2006) 109–116.

F. Vandermeers, S. Neelature Sriramareddy, C. Costa, R. Hubaux, J.-P. Cosse, L. Willems, The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma, Lung Cancer 81 (2013) 311–318(Amsterdam, Netherlands).

S.V. Ivanov, C.M.V. Goparaju, P. Lopez, J. Zavadil, G. Toren-Haritan, S. Rosenwald,M. Hoshen, A. Chajut, D. Cohen, H.I. Pass, Pro-tumorigenic effects of miR-31 loss in mesothelioma, J. Biol. Chem. 285 (2010) 22809–22817.

G. Reid, M.E. Pel, M.B. Kirschner, Y.Y. Cheng, N. Mugridge, J.Weiss, M.Williams, C. Wright, J.J.B. Edelman, M.P. Vallely, B.C. McCaughan, S. Klebe, H. Brahmbhatt, J.A. MacDiarmid, N. van Zandwijk, Restoring expression of miR-16: a novel approach to therapy for malignant pleural mesothelioma, Ann. Oncol. 24 (12) (2013) 3128–3135.

G.V. Gee, D.C. Koestler, B.C. Christensen, D.J. Sugarbaker, D. Ugolini, G.P. Ivaldi, M.B. Resnick, E.A. Houseman, K.T. Kelsey, C.J. Marsit, Downregulated microRNAs in the differential diagnosis of malignant pleural mesothelioma, Int. J. Cancer 127 (2010) 2859–2869.

M.B. Kirschner, Y.Y. Cheng, B. Badrian, S.C. Kao, J. Creaney, J.J. Edelman, N.J. Armstrong, M.P. Vallely, A.W. Musk, B.W. Robinson, B.C. McCaughan, S. Klebe, S.E. Mutsaers, N. van Zandwijk, G. Reid, Increased circulating miR-625–3p: a potential biomarker for patients with malignant pleural mesothelioma, J Thorac Oncol 7 (2012) 1184–1191.

T.Muraoka, J. Soh, S. Toyooka, K. Aoe, N. Fujimoto, S. Hashida, Y.Maki, N. Tanaka, K. Shien, M. Furukawa, H. Yamamoto, H. Asano, K. Tsukuda, T. Kishimoto, T. Otsuki, S. Miyoshi, The degree of microRNA-34b/c methylation in serum-circulating DNA is associated with malignant pleural mesothelioma, Lung Cancer 82 (3) (2013) 485–490.

M. Cioce, F. Ganci, V. Canu, A. Sacconi, F. Mori, C. Canino, E. Korita, B. Casini, G. Alessandrini, A. Cambria, M.A. Carosi, R. Blandino, V. Panebianco, F. Facciolo, P. Visca, S. Volinia, P. Muti, S. Strano, C.M. Croce, H.I. Pass, G. Blandino, Protumorigenic effects of mir-145 loss in malignant pleural mesothelioma, Oncogene (2013), in press, (Epub ahead of print).

N. Tapon, K.F. Harvey, D.W. Bell, D.C.R. Wahrer, T.A. Schiripo, D.A. Haber, I.K. Hariharan, salvador Promotes both cell cycle exit and apoptosis in Drosophila and is mutated in human cancer cell lines, Cell 110 (2002) 467–478.

L. Lu, Y. Li, S.M. Kim, W. Bossuyt, P. Liu, Q. Qiu, Y. Wang, G. Halder, M.J. Finegold, J.-S. Lee, R.L. Johnson, Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver, Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (2010) 1437–1442.

K. Shigemitsu, Y. Sekido, N. Usami, S.Mori,M. Sato, Y. Horio, Y. Hasegawa, S. Bader, A. Gazdar, J. Minna, T. Hida, H. Yoshioka, M. Imaizumi, Y. Ueda, M. Takahashi, K. Shimokata, Genetic alteration of the beta-catenin gene (CTNNB1) in human lung cancer and malignant mesothelioma and identification of a new 3p21.3 homozygous deletion, Oncogene 20 (2001) 4249–4257.

N. Usami, Y. Sekido, O. Maeda, K. Yamamoto, J. Minna, Y. Hasegawa, H. Yoshioka, M. Imaizumi, Y. Ueda, M. Takahashi, K. S., Beta-catenin inhibits cell growth of a malignant mesothelioma cell line, NCI-H28, with a 3p21.3 homozygous deletion, Oncogene 22 (2003) 7923–7930.

M. You, J. Varona-Santos, S. Singh, D.J. Robbins, N. Savaraj, D.M. Nguyen, Targeting of the Hedgehog signal transduction pathway suppresses survival ofmalignant pleural mesothelioma cells in vitro, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 147 (1) (2013) 508–516.

C.B. Lim, C.M. Prêle, H.M. Cheah, Y.Y. Cheng, S. Klebe, G. Reid, D.N.Watkins, S. Baltic, P.J. Thompson, S.E. Mutsaers, Mutational analysis of hedgehog signaling pathway genes in human malignant mesothelioma, PLoS One 8 (2013) e66685.

G. Klorin, E. Rozenblum, O. Glebov, R.L. Walker, Y. Park, P.S. Meltzer, I.R. Kirsch, F.J. Kaye, A.V. Roschke, Integrated high-resolution array CGH and SKY analysis of homozygous deletions and other genomic alterations present in malignant mesothelioma cell lines, Cancer Genet. 206 (2013) 191–205.

C. Savvidis, M. Koutsilieris, Circadian rhythm disruption in cancer biology, Mol. Med. 18 (2012) 1249–1260.

R.G. Stevens, Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes, Epidemiology 16 (2005) 254–258.

S. Giacchetti, G. Bjarnason, C. Garufi, D. Genet, S. Iacobelli, M. Tampellini, R. Smaaland, C. Focan, B. Coudert, Y. Humblet, J.L. Canon, A. Adenis, G.L. Re, C. Carvalho, J. Schueller, N. Anciaux, M.A. Lentz, B.t. Baron, T. Gorlia, F. Lévi, Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group, J. Clin. Oncol. 24 (2006) 3562–3569 O.D. Røe, E. Anderssen, E. Helge, C.H. Pettersen, K.S. Olsen, H. Sandeck, R. Haaverstad, S. Lundgren, E. Larsson, Genome-wide profile of pleuralmesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of themesothelioma phenotype, PLoS One 4 (2009) e6554.

M. Elshazley, M. Sato, T. Hase, R. Yamashita, K. Yoshida, S. Toyokuni, F. Ishiguro, H. Osada, Y. Sekido, K. Yokoi, N. Usami, D.S. Shames, M. Kondo, A.F. Gazdar, J.D.Minna, Y. Hasegawa, The circadian clock gene BMAL1 is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma, Int. J. Cancer 131 (2012) 2820–2831.

M. Brevet, S. Shimizu, M.J. Bott, N. Shukla, Q. Zhou, A.B. Olshen, V. Rusch, M. Ladanyi, Coactivation of receptor tyrosine kinases in malignant mesothelioma as a rationale for combination targeted therapy, J. Thorac. Oncol. 6 (2011) 864–874.

M.A. Lemmon, J. Schlessinger, Cell signaling by receptor tyrosine kinases, Cell 141 (2010) 1117–1134.

V. Agarwal, M.J. Lind, L. Cawkwell, Targeted epidermal growth factor receptor therapy in malignant pleural mesothelioma: where do we stand? Cancer Treat. Rev. 37 (2011) 533–542.

H. Kothmaier, F. Quehenberger, I. Halbwedl, P. Morbini, F. Demirag, H. Zeren, C.E. Comin, B. Murer, P.T. Cagle, R. Attanoos, A.R. Gibbs, F. Galateau-Salle, H.H. Popper, EGFR and PDGFR differentially promote growth in malignant epithelioid mesothelioma of short and long term survivors, Thorax 63 (2008) 345–351.

A. Destro, G.L. Ceresoli, M. Falleni, P.A. Zucali, E. Morenghi, P. Bianchi, C. Pellegrini, N. Cordani, V. Vaira, M. Alloisio, A. Rizzi, S. Bosari, M. Roncalli, EGFR overexpression in malignant pleural mesothelioma: an immunohistochemical and molecular study with clinico-pathological correlations, Lung Cancer 51 (2006) 207–215(Amsterdam, Netherlands).

R. Govindan, R.A. Kratzke, J.E. Herndon, G.A. Niehans, R. Vollmer, D. Watson, M.R.

Green, H.L. Kindler, Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the cancer and leukemia group B, Clin. Cancer Res. 11 (2005) 2300–2304.

L.L. Garland, C. Rankin, D.R. Gandara, S.E. Rivkin, K.M. Scott, R.B. Nagle, A.J.P. Klein-Szanto, J.R. Testa, D.A. Altomare, E.C. Borden, Phase II study of Erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a southwest oncology group study, J. Clin. Oncol. 25 (2007) 2406–2413.

C. Linder, S. Linder, E. Munck-Wikland, H. Strander, Independent expression of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with carcinoma and sarcoma, Anticancer Res. 18 (1998) 2063–2068.

S. Kumar-Singh, J. Weyler, M.J. Martin, P.B. Vermeulen, E. Van Marck, Angiogenic cytokines in mesothelioma: a study of VEGF, FGF-1 and -2, and TGF beta expression, J. Pathol. 189 (1999) 72–78.

F. Demirag, E. UÌˆnsal, A. Yilmaz, A. CÌ§agÌ†lar, Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma, Chest J. 128 (2005) 3382–3387.*

K. Aoe, A. Hiraki, T. Tanaka, K.-I. Gemba, K. Taguchi, T. Murakami, N. Sueoka, T. Kamei,H. Ueoka, K. Sugi, T. Yoshino, T. Kishimoto, Expression of vascular endothelial growth factor in malignant mesothelioma, Anticancer Res. 26 (2006) 4833–4836.

R.E. Favoni, A. Daga, P. Malatesta, T. Florio, Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma, Br. J. Pharmacol. 166 (2012) 532–553.

D.M. Jackman, H.L. Kindler, B.Y. Yeap, P. Fidias, R. Salgia, J. Lucca, L.K. Morse, P.A. Ostler, B.E. Johnson, P.A. Jänne, Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma, Cancer 113 (2008) 808–814.

B.A.Whitson, R.A. Kratzke,Molecular pathways inmalignant pleuralmesothelioma, Cancer Lett. 239 (2006) 183–189.

C.D. Hoang, J. D'Cunha, M.G. Kratzke, C.E. Casmey, S.P. Frizelle, M.A. Maddaus, R.A. Kratzke, Gene expression profiling identifies matriptase overexpression in malignant mesothelioma, Chest 125 (2004) 1843–1852.

C.D. Hoang, X. Zhang, P.D. Scott, T.J. Guillaume, M.A. Maddaus, D. Yee, R.A. Kratzke, Selective activation of insulin receptor substrate-1 and -2 in pleuralmesothelioma cells: association with distinct malignant phenotypes, Cancer Res. 64 (2004) 7479–7485.

N. Kalra, J. Zhang, Y. Yu,M. Ho, M.Merino, L. Cao, R. Hassan, Efficacy of anti-insulinlike growth factor I receptor monoclonal antibody cixutumumab in mesothelioma is highly correlated with insulin growth factor-I receptor sites/cell, Int. J. Cancer 131 (2012) 2143–2152.

H.I. Pass, C. Goparaju, S. Ivanov, J. Donington, M. Carbone, M. Hoshen, D. Cohen, A. Chajut, S. Rosenwald, H. Dan, S. Benjamin, R. Aharonov, hsa-miR-29c is linked to the prognosis of malignant pleural mesothelioma, Cancer Res. 70 (2010) 1916–1924.*

S. Busacca, S. Germano, L. De Cecco, M. Rinaldi, F. Comoglio, F. Favero, B. Murer,

L. Mutti, M. Pierotti, G. Gaudino, microRNA signature of malignant mesotelioma with potential diagnostic and prognostic implications, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 42 (2010) 312–319.

I. Thirkettle, P. Harvey, P.S. Hasleton, R.Y. Ball, R.M. Warn, Immunoreactivity for cadherins, HGF/SF, met, and erbB-2 in pleural malignant mesotheliomas, Histopathology 36 (2000) 522–528.

R. Jagadeeswaran, P.C. Ma, T.Y. Seiwert, S. Jagadeeswaran, O. Zumba, V. Nallasura, S. Ahmed, R. Filiberti, M. Paganuzzi, R. Puntoni, R.A. Kratzke, G.J. Gordon, D.J. Sugarbaker, R. Bueno, V. Janamanchi, V.P. Bindokas,H.L. Kindler, R. Salgia, Functional analysis of c-Met/hepatocyte growth factor pathway inmalignant pleuralmesothelioma, Cancer Res. 66 (2006) 352–361.

K. Kawaguchi, H. Murakami, T. Taniguchi, M. Fujii, S. Kawata, T. Fukui, Y. Kondo, H.

Osada, N. Usami, K. Yokoi, Y. Ueda, Y. Yatabe, M. Ito, Y. Horio, T. Hida, Y. Sekido, Combined inhibition of MET and EGFR suppresses proliferation of malignant mesothelioma cells, Carcinogenesis 30 (2009) 1097–1105.

T. Mukohara, G. Civiello, I.J. Davis, M.L. Taffaro, J. Christensen, D.E. Fisher, B.E. Johnson, P.A. Jänne, Inhibition of the Met receptor in mesothelioma, Clin. Cancer Res. 11 (2005) 8122–8130.

J.A. McCubrey, L.S. Steelman, W.H. Chappell, S.L. Abrams, E.W.T.Wong, F. Chang, B. Lehmann, D.M. Terrian, M. Milella, A. Tafuri, F. Stivala, M. Libra, J. Basecke, C. Evangelisti, A.M. Martelli, R.A. Franklin, Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance, Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Res. 1773 (2007) 1263–1284.

D. Díez, F. Sánchez-Jiménez, J. Ranea, Evolutionary expansion of the Ras switch regulatory module in eukaryotes, Nucleic Acids Res. 39 (13) (2011) 5526–5537.

L. Santarpia, S.M. Lippman, A.K. El-Naggar, Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy, Expert Opin. Ther. Targets 16 (2012) 103–119.

Y. Mebratu, Y. Tesfaigzi, How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: is subcellular localization the answer? Cell Cycle 8 (2009) 1168–1175.

H. Davies, G.R. Bignell, C. Cox, P. Stephens, S. Edkins, S. Clegg, J. Teague, H. Woffendin, M.J. Garnett, W. Bottomley, N. Davis, E. Dicks, R. Ewing, Y. Floyd, K. Gray, S. Hall, R. Hawes, J. Hughes, V. Kosmidou, A. Menzies, C. Mould, A. Parker, C. Stevens, S. Watt, S. Hooper, R. Wilson, H. Jayatilake, B.A. Gusterson, C. Cooper, J. Shipley, D. Hargrave, K. Pritchard-Jones, N. Maitland, G. Chenevix-Trench, G.J. Riggins, D.D. Bigner, G. Palmieri, A. Cossu, A. Flanagan, A. Nicholson, J.W. Ho, S.Y. Leung, S.T. Yuen, B.L. Weber, H.F. Seigler, T.L. Darrow, H. Paterson, R. Marais, C.J. Marshall, R. Wooster, M.R. Stratton, P.A. Futreal, Mutations of the BRAF gene in human cancer, Nature 417 (2002) 949–954.

M.d. Melo, M.W. Gerbase, J. Curran, J.C. Pache, Phosphorylated extracellular signal-regulated kinases are significantly increased in malignant mesothelioma, J. Histochem. Cytochem. 54 (2006) 855–861.

L. Vintman, S. Nielsen, A. Berner, R. Reich, B. Davidson, Mitogen-activated protein

kinase expression and activation does not differentiate benign from malignant mesothelial cells, Cancer 103 (2005) 2427–2433.

C.L. Zanella, J. Posada, T.R. Tritton, B.T.Mossman, Asbestos causes stimulation of the extracellular signal-regulated kinase 1 mitogen-activated protein kinase cascade after phosphorylation of the epidermal growth factor receptor, Cancer Res. 56 (1996) 5334–5338.

A.B. Cummins, C. Palmer, B.T. Mossman, D.J. Taatjes, Persistent localization of activated extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) is epithelial cell-specific in an inhalation model of asbestosis, Am. J. Pathol. 162 (2003) 713–720.

A. Shukla, J.M. Hillegass,M.B.MacPherson, S.L. Beuschel, P.M. Vacek, K.J. Butnor, H.I. Pass, M. Carbone, J.R. Testa, N.H. Heintz, B.T. Mossman, ERK2 is essential for the growth of human epithelioid malignant mesotheliomas, Int. J. Cancer 129 (2011) 1075–1086.

R. Katso, K. Okkenhaug, K. Ahmadi, S. White, J. Timms, M.D. Waterfield, Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17 (2001) 615–675.

J.A. Engelman, J. Luo, L.C. Cantley, The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism, Nat. Rev. Genet. 7 (2006) 606–619.

N. Chalhoub, S.J. Baker, PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer, Annu. Rev. Pathol. 4 (2009) 127–150.

M. Chen, A. Cassidy, J. Gu, G.L. Delclos, F. Zhen, H. Yang, M.A. Hildebrandt, J. Lin, Y. Ye, R.M. Chamberlain, C.P. Dinney, X. Wu, Genetic variations in PI3K-AKT-mTOR pathway and bladder cancer risk, Carcinogenesis 30 (2009) 2047–2052.

T.L. Yuan, L.C. Cantley, PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme, Oncogene 27 (2008) 5497–5510.

B.D. Manning, L.C. Cantley, AKT/PKB signaling: navigating downstream, Cell 129 (2007) 1261–1274.

A. Mora, D. Komander, D.M. van Aalten, D.R. Alessi, PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction, Semin. Cell Dev. Biol. 15 (2004) 161–170.

C.B. Ching, D.E. Hansel, Expanding therapeutic targets in bladder cancer: the PI3K/Akt/mTOR pathway, Lab. Invest. 90 (2010) 1406–1414.

N. Sonenberg, A.C. Gingras, The mRNA 5' cap-binding protein eIF4E and control of cell growth, Curr. Opin. Cell Biol. 10 (1998) 268–275.

N. Pullen, G. Thomas, Themodular phosphorylation and activation of p70s6k, FEBS Lett. 410 (1997) 78–82.

M.E. Ramos-Nino, G. Vianale, T. Sabo-Attwood, L. Mutti, C. Porta, N. Heintz, B.T. Mossman, Human mesothelioma cells exhibit tumor cell-specific differences in phosphatidylinositol 3-kinase/AKT activity that predict the efficacy of Onconase, Mol. Cancer Ther. 4 (2005) 835–842.

Y. Mamane, E. Petroulakis, L. Rong, K. Yoshida, L.W. Ler, N. Sonenberg, eIF4E—from translation to transformation, Oncogene 23 (2004) 3172–3179.

G.G. Chiang, R.T. Abraham, Targeting the mTOR signaling network in cancer, Trends Mol. Med. 13 (2007) 433–442.

C. Eng, PTEN: one gene, many syndromes, Hum. Mutat. 22 (2003) 183–198.

S. Tanno, S. Tanno, Y. Mitsuuchi, D.A. Altomare, G.H. Xiao, J.R. Testa, AKT activation up-regulates insulin-like growth factor I receptor expression and promotes invasiveness of human pancreatic cancer cells, Cancer Res. 61 (2001) 589–593.

Y. Samuels, Z. Wang, A. Bardelli, N. Silliman, J. Ptak, S. Szabo, H. Yan, A. Gazdar, S.M. Powell, G.J. Riggins, J.K. Willson, S. Markowitz, K.W. Kinzler, B. Vogelstein, V.E. Velculescu, High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers, Science 304 (2004) 554.

A.-x. Liu, J.R. Testa, T.C. Hamilton, R. Jove, S.V. Nicosia, J.Q. Cheng, AKT2, a member of the protein kinase B family, is activated by growth factors, v-Ha-ras, and v-src through phosphatidylinositol 3-kinase in human ovarian epithelial cancer cells, Cancer Res. 58 (1998) 2973–2977.

B. Actor, J.M. Cobbers, R. Buschges,M.Wolter, C.B. Knobbe, P. Lichter, G. Reifenberger, R.G.Weber, Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components, Gene Chromosome Cancer 34 (2002) 416–427.

C.B. Knobbe, G. Reifenberger, Genetic alterations and aberrant expression of genes related to the phosphatidyl-inositol-3'-kinase/protein kinase B (Akt) signal transduction pathway in glioblastomas, Brain Pathol. 13 (2003) 507–518.

J.M. Pedrero, D.G. Carracedo, C.M. Pinto, A.H. Zapatero, J.P. Rodrigo, C.S. Nieto, M.V. Gonzalez, Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma, Int. J. Cancer 114 (2005) 242–248 L.M. Chow, S.J. Baker, PTEN function in normal and neoplastic growth, Cancer Lett. 241 (2006) 184–196.

K.-U. Kim, S.M. Wilson, K.S. Abayasiriwardana, R. Collins, L. Fjellbirkeland, Z. Xu, D.M. Jablons, S.L. Nishimura, V.C. Broaddus, A novel in vitro model of human mesothelioma for studying tumor biology and apoptotic resistance, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 33 (2005) 541–548.

I. Mohiuddin, X. Cao, M.K. Ozvaran, L. Zumstein, S. Chada, W.R. Smythe, Phosphatase and tensin analog gene overexpression engenders cellular death in human malignant mesothelioma cells via inhibition of AKT phosphorylation, Ann. Surg. Oncol. 9 (2002) 310–316.

M.A.S. Cedrés, P. Montero, A. Martinez, V. Martinez, D. Rodríguez-Freixinós, A. Torrejon, M. Gabaldon, S. Salcedo, Ramon y Cajal, E. Felip, Exploratory analysis of activation of PTEN–PI3K pathway and downstream proteins in malignant pleural mesothelioma (MPM), Lung Cancer 77 (2012) 192–198(Amsterdam, Netherlands).

L. Zhao, P.K. Vogt, Hot-spot mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase (pI3K): differential interactions with the regulatory subunit p85 and with RAS, Cell Cycle 9 (2010) 596–600.

P.K. Vogt, S. Kang, M.A. Elsliger, M. Gymnopoulos, Cancer-specific mutations in phosphatidylinositol 3-kinase, Trends Biochem. Sci. 32 (2007) 342–349.

S. Varghese, Z. Chen, D.L. Bartlett, J.F. Pingpank, S.K. Libutti, S.M. Steinberg, J. Wunderlich, H.R. Alexander, Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma, Cancer 117 (2011) 361–371.

D.A. Fennell, R.M. Rudd, Defective core-apoptosis signalling in diffuse malignant pleural mesothelioma: opportunities for effective drug development, Lancet Oncol. 5 (2004) 354–362.

B. Bedogni, S.M. Welford, A.C. Kwan, J. Ranger-Moore, K. Saboda, M.B. Powell, Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase and mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 prevents melanoma development and promotes melanoma regression in the transgenic TPRas mouse model, Mol. Cancer Ther. 5 (2006) 3071–3077.

G.W. Cole, A.M. Alleva, J.T. Zuo, S.S. Sehgal,W.-S. Yeow, D.S. Schrump, D.M. Nguyen, Suppression of Pro-metastasis phenotypes expression in malignant pleural mesothelioma by the PI3K inhibitor LY294002 or the MEK inhibitor UO126, Anticancer Res. 26 (2006) 809–821.

D. Barbone, T.M. Yang, J.R. Morgan, G. Gaudino, V.C. Broaddus, Mammalian target of rapamycin contributes to the acquired apoptotic resistance of human mesothelioma multicellular spheroids, J. Biol. Chem. 283 (2008) 13021–13030.

Z.A. Knight, K.M. Shokat, Chemically targeting the PI3K family, Biochem. Soc. Trans. 35 (2007) 245–249.

B.T. Hennessy, D.L. Smith, P.T. Ram, Y. Lu, G.B. Mills, Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery, Nat. Rev. Drug Discov. 4 (2005) 988–1004.

L. Yang, H.C. Dan,M. Sun, Q. Liu, X.-m. Sun, R.I. Feldman, A.D. Hamilton,M. Polokoff, S.V. Nicosia, M. Herlyn, S.M. Sebti, J.Q. Cheng, Akt/protein kinase B signaling inhibitor-2, a selective small molecule inhibitor of Akt signaling with antitumor activity in cancer cells overexpressing Akt, Cancer Res. 64 (2004) 4394–4399.

D. Hanahan, R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, Cell 100 (2000) 57–70.

L.E. Leard, V.C. Broaddus,Mesothelial cell proliferation and apoptosis, Respirology 9 (2004) 292–299.

S.R. Narasimhan, L. Yang, B.I. Gerwin, V.C. Broaddus, Resistance of pleuralmesothelioma cell lines to apoptosis: relation to expression of Bcl-2 and Bax, Am. J. Physiol. 275 (1998) L165–L171.

L. Zhang, J. Yu, B.H. Park, K.W. Kinzler, B. Vogelstein, Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents, Science 290 (2000) 989–992.

M. Raisova, A.M. Hossini, J. Eberle, C. Riebeling, T.Wieder, I. Sturm, P.T. Daniel, C.E. Orfanos, C.C. Geilen, The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis, J. Invest.Dermatol. 117 (2001) 333–340.

X. Cao, C. Rodarte, L. Zhang, C.D. Morgan, J. Littlejohn, W.R. Smythe, Bcl2/bcl-xL inhibitor engenders apoptosis and increases chemosensitivity in mesothelioma, Cancer Biol. Ther. 6 (2007) 246–252.

S.W. Fesik, Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery, Nat. Rev. Cancer 5 (2005) 876–885.

X.X. Cao, I. Mohuiddin, F. Ece, D.J. McConkey, W.R. Smythe, Histone deacetylase inhibitor downregulation of bcl-xl gene expression leads to apoptotic cell death in mesothelioma, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25 (2001) 562–568.

W.R. Smythe, I. Mohuiddin, M. Ozveran, X.X. Cao, Antisense therapy for malignant mesothelioma with oligonucleotides targeting the bcl-xl gene product, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 123 (2002) 1191–1198.

J.E. Littlejohn, X. Cao, S.D.Miller,M.K. Ozvaran, D. Jupiter, L. Zhang, C. Rodarte,W.R. Smythe, Bcl-xL antisense oligonucleotide and cisplatin combination therapy extends survival in SCID mice with established mesothelioma xenografts, Int. J. Cancer 123 (2008) 202–208.

E. Varin, C. Denoyelle, E. Brotin,M.Meryet-FiguiÃ¨re, F. Giffard, E. Abeilard, D. Goux, P. Gauduchon, P. Icard, L. Poulain, Downregulation of Bcl-xL and Mcl-1 is sufficient to induce cell death in mesothelioma cells highly refractory to conventional chemotherapy, Carcinogenesis 31 (2010) 984–993.

X. Cao, J. Yap, M. Newell-Rogers, C. Peddaboina, W. Jiang, H. Papaconstantinou, D. Jupitor, A. Rai, K.-Y. Jung, R. Tubin, W. Yu, K. Vanommeslaeghe, P. Wilder, A. MacKerell, S. Fletcher, R. Smythe, The novel BH3 alpha-helix mimetic JY-1-106 induces apoptosis in a subset of cancer cells (lung cancer, colon cancer and mesothelioma) by disrupting Bcl-xL and Mcl-1 protein–protein interactions with Bak, Mol. Cancer 12 (2013) 42.

B.Z. Yuan, J.A. Chapman, S.H. Reynolds, Proteasome inhibitor MG132 induces apoptosis and inhibits invasion of human malignant pleural mesothelioma cells, Transl. Oncol. 1 (2008) 129–140.

K.A. Morrow, L.A. Shevde, Merlin: the wizard requires protein stability to function as a tumor suppressor, Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer 1826 (2012) 400–406.

S. Tsukita, K. Oishi, N. Sato, J. Sagara, A. Kawai, ERM family members as molecular linkers between the cell surface glycoprotein CD44 and actin-based cytoskeletons, J. Cell Biol. 126 (1994) 391–401.

I. Stamenkovic, Q. Yu, Merlin, a "Magic" linker between the extracellular cues and intracellular signaling pathways that regulate cell motility, proliferation, and survival, Curr. Protein Pept. Sci. 11 (2010) 471–484.

R. Rong, X. Tang, D.H. Gutmann, K. Ye,Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor merlin inhibits phosphatidylinositol 3-kinase through binding to PIKE-L, Proc. Natl. Acad. Sci. 101 (2004) 18200–18205.

M.F. James, S. Han, C. Polizzano, S.R. Plotkin, B.D. Manning, A.O. Stemmer-Rachamimov, J.F. Gusella, V. Ramesh, NF2/Merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth, Mol. Cell. Biol. 29 (2009) 4250–4261.

M. Curto, B.K. Cole, D. Lallemand, C.H. Liu, A.I. McClatchey, Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin, J. Cell Biol. 177 (2007) 893–903.

C. Thurneysen, I. Opitz, S. Kurtz, W. Weder, R.A. Stahel, E. Felley-Bosco, Functional

inactivation of NF2/merlin in human mesothelioma, Lung Cancer 64 (2009) 140–147(Amsterdam, Netherlands).

T. Yokoyama, H. Osada, H. Murakami, Y. Tatematsu, T. Taniguchi, Y. Kondo, Y. Yatabe, Y. Hasegawa, K. Shimokata, Y. Horio, T. Hida, Y. Sekido, YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation, Carcinogenesis 29 (2008) 2139–2146.

C.Y. Logan, R. Nusse, The WNT signaling pathway in development and disease, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 20 (2004) 781–810.

A. Klaus, W. Birchmeier,Wnt signalling and its impact on development and cancer, Nat. Rev. Cancer 8 (2008) 387–398.

B.T. MacDonald, K. Tamai, X. He, Wnt/2-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases, Dev. Cell 17 (2009) 9–26.

A.Y. Lee, B. He, L. You, S. Dadfarmay, Z. Xu, J. Mazieres, I. Mikami, F. McCormick, D.M. Jablons, Expression of the secreted frizzled-related protein gene family is downregulated in human mesothelioma, Oncogene 23 (2004) 6672–6676.

S. Batra, Y. Shi, K.M. Kuchenbecker, B. He, N. Reguart, I. Mikami, L. You, Z. Xu, Y.-C. Lin, G.v. Clément, D.M. Jablons, Wnt inhibitory factor-1, a Wnt antagonist, is silenced by promoter hypermethylation in malignant pleural mesothelioma, Biochem. Biophys. Res. Commun. 342 (2006) 1228–1232.

H. Kohno, V.J. Amatya, Y. Takeshima, K. Kushitani, N. Hattori, N. Kohno, K. Inai, Aberrant promoter methylation of WIF-1 and SFRP1, 2, 4 genes in mesothelioma, Oncol. Rep. 24 (2010) 423–431.

A.S. Abutaily, J.E. Collins, W.R. Roche, Cadherins, catenins and APC in pleural malignant mesothelioma, J. Pathol. 201 (2003) 355–362.

W. Anani, R. Bruggeman, D.S. Zander, Beta-catenin expression in benign and malignant pleural disorders, Int. J. Clin. Exp. Pathol. 4 (2011) 742–747.

S.A. Fox, A.K. Richards, I. Kusumah, V. Perumal, E.M. Bolitho, S.E. Mutsaers, A.M. Dharmarajan, Expression profile and function of Wnt signaling mechanisms in malignant mesothelioma cells, Biochem. Biophys. Res. Commun. 440 (2013) 82–87.

M. Kobayashi, C.L. Huang, M. Sonobe, R. Kikuchi, M. Ishikawa, J. Kitamura, R. Miyahara, T. Menju, S. Iwakiri, K. Itoi, R. Yasumizu, H. Date, Intratumoral Wnt2B expression affects tumor proliferation and survival in malignant pleural mesothelioma patients, Exp. Ther. Med. 3 (2012) 952–958.

J. Mazieres, L. You, B. He, Z. Xu, S. Twogood, A.Y. Lee, N. Reguart, S. Batra, I.Mikami, D.M. Jablons,Wnt2 as a newtherapeutic target inmalignant pleuralmesothelioma, Int. J. Cancer 117 (2005) 326–332.

B. He, L. You, K. Uematsu, Z. Xu, A.Y. Lee,M. Matsangou, F. McCormick, D.M. Jablons, A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells, Neoplasia 6 (2004) 7–14.

Y. Dai, C.W.M. Bedrossian, C.W. Michael, The expression pattern of ß-catenin in mesothelial proliferative lesions and its diagnostic utilities, Diagn. Cytopathol. 33 (2005) 320–324.

T. Taniguchi, S. Karnan, T. Fukui, T. Yokoyama, H. Tagawa, K. Yokoi, Y. Ueda, T.

Mitsudomi, Y. Horio, T. Hida, Y. Yatabe, M. Seto, Y. Sekido, Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32, Cancer Sci. 98 (2007) 438–446.

N. Usami, T. Fukui, M. Kondo, T. Taniguchi, T. Yokoyama, S.Mori, K. Yokoi, Y. Horio, K. Shimokata, Y. Sekido, T. Hida, Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients, Cancer Sci. 97 (2006) 387–394.

N. Tochigi, R. Attanoos, L.R. Chirieac, T.C. Allen, P.T. Cagle, S. Dacic, p16 deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura, Arch. Pathol. Lab. Med. 137 (2013) 632–636.

S. Matsumoto, K. Nabeshima, T. Kamei, K. Hiroshima, K. Kawahara, S. Hata, K. Marukawa, Y.Matsuno, K. Taguchi, T. Tsujimura,Morphology of 9p21 homozygous deletion-positive pleural mesothelioma cells analyzed using fluorescence in situ hybridization and virtual microscope system in effusion cytology, Cancer Cytopathol. 121 (2013) 415–422.

J.Q. Cheng, W.C. Lee, M.A. Klein, G.Z. Cheng, S.C. Jhanwar, J.R. Testa, Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma: evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation, Genes Chromosom. Cancer 24 (1999) 238–242.

B. Deguen, L. Goutebroze, M. Giovannini, C. Boisson, R. van der Neut, M.C. Jaurand, G. Thomas, Heterogeneity ofmesothelioma cell lines as defined by altered genomic structure and expression of the NF2 gene, Int. J. Cancer 77 (1998) 554–560

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

La precedente scoperta di Carbone della mutazione di BAP1, che comporta una aumentata suscettibilità al cancro, ha condotto alla ricerca di altre mutazioni genetiche con simile azione includendo le ricerche sul gene BLM. Ciò ha comportato lo stabilirsi di uno specifico trial clinico all'Istituto dei tumori in Bethseda, Maryland. Questo porta anche ricerche future per la tutela della salute nei soggetti con predisposizione ad ammalare di tumore, perfino nel caso di mesotelioma.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

GENETICA DEI TUMORI ED ATLANTE GENETICO DEI TUMORI

Nel 2018, Giuseppe Novelli, Direttore dell'Istituto di Genetica dell'Università di Tor Vergata a Roma, ha preannunciato l'Atlante Genetico dei Tumori " PanCancer " che raccoglie l'identikit di 10.000 geni che appartengono a 33 famiglie. Questo Atlante ha richiesto 10 anni di studi. Analizzando il DNA di 10.000 tumori, l'Atlante ha permesso di identificare tre processi cruciali che portano allo sviluppo di queste malattie: le mutazioni genetiche, sia ereditarie sia acquisite durante la vita, l'influenza dell'ambiente sulla attività dei geni; i trucchi che i tumori utilizzano per sfuggire ai " posti di blocco " del sistema immunitario. Inoltre si è potuto vedere che oltre la metà dei tumori analizzati sarebbe dovuta a mutazioni genetiche. In ogni tumore analizzato, sono state identificate le mutazioni genetiche che lo caratterizzano e sono state analizzate sia le mutazioni " driver ", ovvero i conducenti che spingono in avanti il tumore, sia le mutazioni " Passenger ", cioè i passaggeri che non guidano, ma possono contribuire al tumore, perché saltano sulla macchina e possono renderla più veloce. Con tale Progetto di Ricerca, si è anche visto che alcuni tumori possono essere raggruppati in base alle loro somiglianze molecolari. Ad esempio, un gruppo è formato dai tumori a cellule squamose della testa e del collo, del polmone e della vescica, della cervice e dell'esofago, che sono simili sotto questo profilo ed un altro gruppo è formato dai tumori dello stesso sistema di organi come stomaco, colon e retto. Secondo Li Dug della Washington University, gli oncologi hanno trattato i tumori in queste aree individuate come malattie completamente diverse, ma, con lo studio delle loro caratteristiche di genetica molecolare, oggi si sa che questi tumori sono strettamente correlati e questa consapevolezza è molto importante per programmare le cure oncologiche. Da ciò che è stato scoperto c'è la conferma che il cancro è una malattia del DNA, ma ciò non significa che si tratta di una malattia genetica in quanto ereditaria. Infatti, le mutazioni che causano il cancro possono essere dovute a fattori ambientali e di stile di vita ed anche a cause naturali, perché le cellule si dividono in continuazione, commettendo ogni tanto errori nella copiatura del DNA, soprattutto con l'avanzare dell'età e, se gli errori non vengono corretti, possono portare al tumore. Dalle mappe genetiche dei 10.000 tumori dell'Atlante Genetico " PanCancer "si può verificare che ogni tumore è diverso da un altro e che anche le mutazioni contribuiscono allo stesso modo allo sviluppo delle malattie. Il censimento, comunque, di un numero così elevato di tumori permette di utilizzare cure oncologiche sempre più mirate. Anche secondo il punto di vista di Giuseppe Novelli, il tumore resta una malattia " complessa " causata dall'incontro del Genoma con l'Esposoma (ambiente). Quanto appena scritto appare confermato dallo Studio Italiano pubblicato su Nature Genetics da ricercatori dello IEO (Istituto Europeo di Oncologia) di Milano, in collaborazione con l'Università di Napoli Federico II°. I ricercatori hanno scoperto che le alterazioni genetiche più frequenti ed importanti per lo sviluppo del cancro, le " traslocazioni cromosomiche" non avvengono casual- mente nel genoma, ma sono prevedibili e provocate

dall'ambiente esterno alla cellula. In una intervista riportata sul web Piergiuseppe Pelicci (IEO) asserisce: " Nel corso della vita, un uomo su due ed una donna su tre si ammalano di cancro [*Vi è da sottolineare che l'uomo è più esposto sia per la maggior frequenza del fumo di ta-bacco nel sesso maschile, sia per più frequente esposizione ad inquinanti professionali. Il corsivo è mio*]. Perché? Un tumore si sviluppa quando una singola cellula accumula 6 o 7 alterazioni del DNA a carico di particolari geni del cancro. La domanda diventa, quindi, cosa causa quelle alterazioni. La ricerca di una risposta ha creato due scuole di pensiero: una che identifica la causa principale nell'ambiente in cui viviamo e l'altra che ne attribuisce l'origine alla casualità e, dunque, in ultima analisi alla sfortuna . I tumori contengono due tipi di alterazioni a carico dei co- siddetti geni del cancro (oncogèni), le mutazioni, che causano piccoli cambiamenti della struttura di un gene, e le traslocazioni cromosomiche, che causano addirittura la fusione di due geni. La rivista Science ha recentemente pubblicato tre lavori (nel 2016, nel 2007 e nel 2008) firmati da Bert Vogelstein, uno degli scienziati con- temporanei più autorevoli, che dimostrano, in modo inequivocabile che due terzi delle mutazioni trovate nei tumori si formano durante la normale vita dei nostri tes- suti quando le cellule duplicano il proprio DNA per moltiplicarsi. Siccome queste mutazioni sono considerate inevitabili, perché dovute ad errori casuali, Vogelstein ha dovuto concludere che le stesse avverrebbero in ogni caso, anche se il nostro pianeta Terra fosse perfetto, ed i nostri stili di vita fossero irreprensibili. Quindi, non possiamo fare nulla per evitare di ammalarci di cancro e possiamo solo sperare che non tocchi a noi contando sulla fortuna. I tre lavori pubblicati da *Science* sono scientificamente solidi ed hanno stimolato un grande dibattito sia nella comunità scientifica sia nella società, finendo sulle prime pagine dei giornali di tutto il mondo. Se la maggioranza delle mutazioni che causano il cancro sono casuali, quanti e quali sono i tumori che possiamo evitare ? Qualsiasi sia la risposta, la possibilità di determinare la nostra salute ne esce compromessa. In particolare, quanto è ancora importante la prevenzione dopo la pubblicazione di questi lavori? ". Commenta Dellino: " Nel numero del 28 maggio delle rivista scientifica Nature Genetics, sarà pubblicato un lavoro che mette in discussione la casualità delle traslocazioni cromosomiche, uno dei due tipi di alterazioni trovate nei tumori. Le traslocazioni sono la conseguenza di un particolare tipo di danno a carico del DNA, ossia la rottura della doppia elica. Come per le mutazioni, pensavamo che questo tipo di danno avvenisse casualmente nel genoma, ad esempio durante la divisione cellulare, come ipotizzato da Vogelstein. Al contrario, studiando le cellule normali e tumorali del seno, abbiamo scoperto che né il danno a carico del DNA né le traslocazioni avvengono casualmente nel genoma. Il danno avviene all'interno dei geni con particolari caratteristiche ed in momenti precisi della loro attività. Si tratta di geni più lunghi della media e che, pur essendo spenti (non stanno cioè producendo le molecole che

trasferiscono loro l'informazione: l'RNA) sono perfettamente attrezzati per accendersi (hanno cioè tutte le molecole necessarie ma sono in pausa). La rottura del DNA avviene nel momento in cui arriva un segnale che li fa accendere, ed è indispensabile perché possano srotolarsi e produrre l'RNA. Studiando queste caratteristiche, possiamo prevedere quali geni si romperanno e quali no con una precisione superiore all'85 %. Tuttavia, non tutti i geni che normalmente si rompono daranno poi origine a traslocazioni (cioè alla fusione di due geni rotti), ma solo una piccola parte di essi, cioè quelli che sono più frequentemente a stretto contatto tra loro per coordinare la loro attività di accensione o spegnimento all'interno di strutture particolarmente "appiccicose " del genoma (i cosiddetti Domini di Associazione Topologica). La questione centrale che cambia la prospettiva della casualità del cancro è che l'attività di quei geni è controllata da segnali specifici che provengono dall'ambiente nel quale si trovano le nostre cellule, e che a sua volta è influenzato dall'ambiente di vita e dai nostri comportamenti (per esempio, nell'apporto di energia, dal tipo di microbi con cui conviviamo, dalle sostanze che ingeriamo), non certo dalla sfortuna. Questa scoperta – continua Pellicci – ci insegna che la sfortuna non svolge alcun ruolo nella genesi delle traslocazioni e che, di conseguenza, non esiste base scientifica che ci autorizzi a sperare nella fortuna per evitare di amma -lare di tumore. Anzi, abbiamo un motivo scientifico in più per non allentare la presa sulla prevenzione dei tumori: nei nostri stili di vita, nel tipo di mondo che pretendiamo, nei programmi di salute che vogliamo dal nostro Servizio Sanitario. Anche nel tipo di ricerca scientifica che vogliamo promuovere ad oggi, i fondi per la ricerca di prevenzione sono solo il 5 % del finanziamento totale della ricerca sul cancro. Inoltre, abbiamo aperto una finestra sul meccanismo molecolare che è alla base di una delle alterazioni che causa il cancro, le traslocazioni e che, forse, potremo usare in futuro come marcatore per identificare il rischio di sviluppare la malattia, o come bersaglio per disegnare farmaci che aiutino a prevenire il cancro. Per ora, non abbiamo capito quale sia esattamente il segnale che induce la formazione delle traslocazioni, ma abbiamo capito che proviene dall'ambiente, pur ignorando ancora luoghi circostanze. E' possibile infine che il medesimo meccanismo, o uno simile, possa essere anche alla base delle mutazioni studiate da Vogelstein. Ad oggi conosciamo con certezza alcuni dei fattori ambientali che causano il cancro: fumo, alcol, obesità, inattività fisica, eccessiva esposizione al sole, una dieta ad alto contenuto di zuccheri, e carni rosse o processate, ed a basso contenuto di frutta, legumi e vegetali. La comunità scientifica concorda sul fatto che se tutti questi fattori fossero eliminati - e ciascuno è eliminabile – potremmo prevenire il 40 % dei tumori. Conosciamo inoltre alcuni virus e batteri che causano il cancro: il virus HPV causa il cancro della cervice e della faringe, i virus HBV ed HCV quello del fegato, il batterio helicobacter pylori quello dello stomaco. La vaccinazione contro il virus HPV e HBV e l'uso degli antibiotici contro quel batterio hanno dato risultati straor-

dinari nella riduzione della incidenza dei tumori ed hanno il potenziale di evitare, da soli, il 5 % dei tumori. Purtroppo, però, a parte alcune eccezioni, come ad esempio l'amianto, non abbiamo ancora ben capito quali siano esattamente e come incidono. Un pianeta più pulito, ed ambienti di lavoro più sani, intuitivamente, non possono che farci bene - conclude Pier Giuseppe Pelicci – e, per quanto oggi sappiamo, ciascuno di noi può scegliere se prevenire il 40 % dei tumori, con pochi e precisi cambiamenti del modo in cui viviamo. La comunità scientifica lavorerà sul restante 60 %. A patto che ci siano fondi sufficienti per laricerca". Si riporta in sintesi l'articolo di Tommasetti C e Vogelstein B., pubblicato su Science (347: 75 – 81; 2014) con il titolo " Variation in cancer risk among tissues can be espained by the number of stem cell division ", dove gli Autori sostengono che alcuni tipi di tessuto manifestano tumori milioni di volte di più di altri tipi di tessu- to. Essi affermano che, sebbene ciò sia stato ammesso per più di un secolo non ne è stata data alcuna spiegazione. Essi, in questo lavoro, evidenziano che la durata di vita per il rischio cancro è fortemente correlata (0,81) con il numero totale di divi- sioni per il normale ripristino cellulare ai fini di mantenere l'omeostasi del tessuto. A giudizio degli Autori i loro risultati suggeriscono che solo un terzo della variabi- lità del rischio cancro nei tessuti è attribuibile a fattori ambientali oppure a predi – sposizione ereditaria. La maggior parte è dovuta alla " sfortuna", cioè a mutazioni casuali che si manifestano durante la replicazione del DNA nelle cellule staminali normali, non cancerose. Questo fatto è importante, secondo gli Autori, non solo per comprendere la malattia ma anche per disegnare strategie per limitare le cause di mortalità. Quindi gli Autori dell'articolo che ha suscitato tanto scalpore ammettono l'interfe- renza di fattori ambientali nella genesi dei tumori. E' l'infelice riferimento alla "sfortuna " per i tumori di cui non è ben nota la causa che ha fatto gridare allo scandalo, unitamente, magari la loro ottimistica previsione che i tumori causati da fattori nocivi ambientali (entro cui vanno compresi i tumori di origine lavorativa) siano di numero molto inferiore a quanto altri Autori ritengono. Appare, del resto, logico ritenere che, trattandosi il cancro (l'oncogenesi) di un fenomeno complesso, e am- mettendo, unitamente alla comunità scientifica internazionale, che si tratta di un fenomeno " multistage ", possono intervenire sia fattori causati (inquinamento, non igienico stile di vita, ben descritto nella elencazione da Pier Giuseppe Pelicci, espo- sizione ad agenti mutageni e cancerogeni ambientali e lavorativi) unitamente a fat- tori casuali. Quindi mutazioni geniche, traslocazioni cromosomiche, alterazioni del DNA di natura epigenetica, instabilità genomica, modifiche dello stroma (secondo la Teoria del campo dove è inserita la " nicchia staminale ", di cui si è già scritto nel Quindicesimo Capitolo, altri fenomeni tra cui la depressione immunitaria) interven- gono unitamente alla genesi di un tumore e questi fattori possono in parte, quindi, essere causati ed in parte casuali. Poiché non sappiamo ancora potere microcine- matografare l'attività

cellulare e conoscere con esattezza, tumore per tumore, come si intersecano tra loro questi fattori nel processo di oncogenesi, le deduzioni delle ricerca dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) appaiono le più sagge. Restringendo il campo di azione alla " Teoria monofasica ", la cancerogenesi avverrebbe a partire da mutazioni in un gruppo ristretto di geni chiave e da singoli e – venti " catastrofici " modificativi della struttura del Genoma. Secondo tale modo di vedere sia il periodo di latenza, sia l'evoluzione della malattia (progressione, metastatizzazione) sarebbe legato a fattori biologici complessi, principalmente correla- ti all'organismo ospite del tumore. Come abbiamo sopra riportato, infatti, nella in- sorgenza di un tumore (perfino nel mesotelioma da quanto emerge dagli studi di Epidemiologia e della Genetica Molecolare), la predisposizione individuale, il suo assetto genetico (e ci poniamo la domanda: assetto genetico predisposto dalla nascita ? Oppure modificato da interferenze ambientali ? Oppure da entrambi le evenienze ?) svolgono un ruolo prevalente. Si è già in precedenza scritto come tale concezione possa però essere facilmente fraintesa quando, secondo la Teoria della " Trigger dose ", alcune aziende tendono a "scaricare " la responsabilità su altra azienda precedente in ambito giudiziario e si sono già scritte in sintesi alcune considerazioni. Per parafrasare il celebre fisico Stephen Hawking con il suo ideale di scoprire " La Teoria del Tutto " (da cui e stato ricavato un bellissimo e molto commuovente film sulla vita dello scienziato, di sua moglie e della intera famiglia) forse è ancora presto, secondo la maggior parte degli oncologi per una" Teoria del Tutto " in Oncologia, come anche nella Fisica, da quando Albert Einstein aveva questa sua idea di poterla raggiungere non ci si è ancora addivenuti. Accontentiamoci di quel poco (oppure molto ?) che già conosciamo e noi Medici Legali e Medici Legali (Previdenziali e non Previdenziali) cerchiamo sempre di assumerci le nostre responsabilità e di non liquidare con un NO apodittico le richieste dei nostri pazienti assicurati quando la loro richiesta di ristoro economico non è priva di fondamento. D'altra parte fanno notare Gerry Melino e Giuseppe Novelli nel loro Capitolo " Il rapporto tra ambiente e geni: dal rischio professionale alla medicina di precisione " nei Quaderni di Sagen 2 " Salute e Ambiente alla luce di innovazioni tecnologiche e scientifiche " (Sintesi del Workshop, Roma, 2019) " Omissis. *Le fibre, nanofibre, nanotubi che stanno per essere introdotti in maniera massiccia nell'industria dell'ambiente e di cui sappiamo abbastanza poco e sono simili come meccanismo di danno all'asbesto; le fibre di asbesto provocano l'attivazione di questi meccanismi che non è un danno al DNA "classico", hanno quindi meccanismi molecolari diversi, tant'è che è vero che i tumori da mesotelioma da asbesto derivano da un danno che dura 20/30 anni ma che alla fine vanno asviluppare un risultato finale simile. Queste fibre, in cui un nostro collega, il professor Michele Carbone di Honolulu, ha identificato meccanismi genetici interni (BAP1) che se mutati favoriscono l'insorgenza del mesotelioma se non mutati ne inibiscono*

l'insorgenza, dimostrando la concomitanza di fattori genetici (BAP1) ed ambientali (asbesto). E' importantissimo oggi capire i meccanismi di base con cui l'ambiente in senso lato interagisce con i geni a livello genetico ed epigenetico per difenderci da questi danni. Vi mostro una diapositiva che illustra la teoria della "sfortuna" che mostra l'incidenza di rischio di contrarre un tumore nella nostra vita è perfettamente lineare con il numero di cellule staminali di quel tessuto, questo vuol dire che non c'è danno ambientale, se non ad esempio nel caso del polmone, di passare dal sotto della media ad un punto decisamente più elevato della media oppure di Papilloma virus che possono elevare i tumori da testa-collo da basso ad alto rischio. Quindi c'è un contributo dell'ambiente, ma primariamente è la nostra risposta genetica che porta allo sviluppo neoplastico. Questo lavoro ha portato ad identificare tutta una serie di tumori in cui i valori di rischio aggiuntivo è basso, per cui la prevenzione di questi tumori non è possibile farla mentre per altri tumori come per esempio quello del polmone da fumo, da fattori ambientali può avere un contributo significativo della prevenzione e questo va a selezionare l'intervento di tipo preventivo che noi dobbiamo fare. E' uscito un altro lavoro, in cui si afferma che la linea intrinseca del pericolo di rischio è collegata alle cellule staminali, però per alcuni tumori esiste un'altra linea di regressione in cui c'è aumento del rischio. In questo studio in realtà si sostiene che la teoria di base delle cellule staminali è molto meno importante dei fattori ambientali. Per esempio, nel tumore al polmone dei fumatori il 99,7% è il contributo della parte ambientale, quindi un contributo elevatissimo; nell'HPV in questo caso un inquinamento da virus, il 99,5%. Anche qui però bisogna essere un po' cauti valutando la biologia dei rischi, per esempio: il tumore nel polmone dei non fumatori, il rischio ambientale è del 94%. Fumare mi fa diventare il rischio dal 94% di fattori esogeni al 99%, solo il 5%? Allora posso fumare. Ma la domanda è: questo 94% di fattori ambientali da dove arriva? Lo studio tra il rapporto tra ambiente e geni è oggi non concluso ed è assolumente importante portarlo avanti e cercare di capire quali sono i fattori predittivi che bisogna andare a monitorare. Uno di questi è p53: una proteina importante che risponde a stress, danno al DNA, stress ossidativo, fattori nutritivi e fa attivare tutta una serie di meccanismi, compreso il riparo ma anche la morte cellulare, l'apoptosi vera e propria. E' cosi importante che come vedete, in vari tipi di tumore, andiamo a guardare tutti i geni, oncogeni, oncorepressori, uno è frequentemente mutato ed è proprio p53, il più mutato in almeno il 50% di tutti i tipi di tumore. Per cui capire in un individuo com'è la funzionalità di questo gene e quindi i fattori di rischio che questi hanno è fondamentale. Non è del tutto conosciuto il suo funzionamento, ve l'ho rappresentato in una maniera poco scientifica: immaginiamo che questa proteina p53 controlli il ciclo cellulare, controlla anche la risposta allo stress, il meccanismo di riparo del DNA e la morte cellulare. Sta quindi in un crocevia delle funzioni essenziali di tutta la cellula. Questa è la mappa della metropolitana di Londra (!?!): se p53 non

funziona, tutta la rete funziona tranne una stazione; ma in realtà una deformazione non solo non funziona ma va a fare delle cose che normalmente non dovrebbe fare, acquisendo nuove funzioni. Bisogna capire quali "stazioni" vengono alterate e quali sono i meccanismi. Si trasforma quindi una stazione non funzionante in una "suicide bomb attack to cancer city". La ricerca di base deve riuscire ancora a capire come determinate proteine regolino meccanismi di interazione, di fosforilazione, di degradazione, di apoptosi. Abbiamo anche fatto uno screening per cercare farmaci che possano intervenire terapeuticamente: questa molecola che abbiamo trovato per esempio riesce a bloccare il meccanismo di riparo difettoso di queste cellule. E' importante sia per lo sviluppo dei farmaci sia per lo screening della popolazione: lo sviluppo di farmaci ha subito tre fasi nell'evoluzione storica, una random , la seconda facendo degli screening e la terza, che sarà il futuro, è la medicina personalizzata sia per individuare persone a rischio e fare determinate mansioni sia fare un aggiustamento delle terapie. Esempi della prima fase: l'aspirina, la patente fu fatta a Berlino nel 1899, Hoffmann casualmente mette su una compagnia "la Bayer" e per caso scopre questo farmaco; così come successe per gli antibiotici come Fleming con la penicillina che scoprì anche lui per caso. La seconda fase consiste nel fare analisi e selezioni chimiche in vivo e in vitro e di fare quindi sperimentazione nell'uomo. Cosi furono identificate le statine. La terza fase, in cui siamo adesso, dopo il sequenziamento del genoma, in cui il futuro sarà quello di trovare farmaci intelligenti che possano funzionare soltanto su quel malato, soltanto in quella condizione, e quindi fare una medicina predittiva, personalizzata, preventiva e partecipativa in cui si può disegnare sul singolo malato il tipo di intervento che noi possiamo fare. Un esempio è stato fatto su poche decine di migliaia tumori, analizzando ed identificando le mutazioni, metilazioni e quindi aver potuto disegnare sul malato individuale i farmaci a seconda della mutazione e a seconda dello stato di avanzamento della malattia. A Tor Vergata stiamo effettuando una rete di sequenziamento a tappeto in cui sequenziamo tutto l'intero genoma di tessuti tumorali e cercare le mutazioni individuali o l'epigenoma, identificando geni che sono dei regolatori dell'espressione genica e quindi identificare esattamente quali sono le variazioni epigenetiche che possono essere predittive di una risposta clinica. In conclusione: la medicina personalizzata è il futuro, ci permetterà di individuare i lavoratori a rischio, gli ambienti e cercare di interagire con l'aspetto professionale del lavoro ". Quindi la ricerca della Biologia Molecolare dei tumori è anche interessata a " *scovare* " tipologie di sensibilità individuali ad agenti cancerogeni. Ma non per questo motivo oggi dobbiamo rispondere con un NO apodittico, oltretutto non essendo ancora in grado di non esporre i soggetti sensibili costituzionalmente a noxae anche lavorative cancerogene.

****

PREMESSE ALLA PROPOSTA DI UN METODO DI STUDIO DEL NESSO CAUSALE TRA UVR e IR E TUMORI CUTANEI

Si premettono alcuni concetti per lo svolgimento di questo paragrafo conclusivo:

1) lo studio del nesso causale fra esposizione a radiazioni solari naturali ed a radiazioni ultraviolette artificiali non può essere dedotto, al pari di quanto è stato scritto per i tumori professionali da radiazioni ionizzanti, dall'esame del rispetto o del non rispetto dei valori limite, in quanto, e lo si è anche ripetuto nel presentare gli studi epidemiologici, la sensibilità della cute varia, oltre che a seconda di circostanze ambientali (sole allo zenit o quasi, presenza o meno di nuvole, area geografica in cui viene svolta l'attività, con maggiore o minore esposizione a radiazioni ultraviolette, etc.), a seconda della colorazione della cute e di altri fattori costituzionali, per cui se lo xeroderma pigmentosum determina una cruciale sensibilità alle radiazioni ultraviolette, esso rappresenta anche un esempio " *scolastico* " di differente sensibilità degli umani alle U.V. solari ed artificiali;

2) la circostanza, esposta al punto 1, è anche esposta, e senza ombra di dubbio, dall'ACGIH;

3) il cancro è, infatti, un *evento stocastico*, che, in rapporto alla quantità, anche di lunga durata della esposizione ad un agente causale o concausale tossico (fisico e chimico), si comporta nel modo di aumentare la probabilità che esso si verifichi in funzione della sua intensità, concentrazione, durata della esposizione, non secondo una relazione causa / effetto, come può essere il nesso causale tra piombemia e saturnismo), con un andamento lineare e proporzionale alla dose. Parliamo quindi di *effetto stocastico* in ambito di oncogenesi chimica, fisica da radiazioni ionizzanti, ultraviolette, infrarosse. Più in generale, gli strumenti, le teorie e i modelli stoastici sono atti a descrivere e studiare situazioni che variano in base a leggi probabilistiche (e non deterministiche), in quanto per esso è presente, sia per la loro natura, sia per gli errori di osservazione, una componente casuale ed accidentale.

[viceversa, per *evento deterministico* si intende il fenomeno (o il modello sperimen- tale) dove le varabili assumono valori fissi . Si fa l'esempio della intossicazione da piombo dove può realmente variare l'effetto biologico in funzione della quantità, secondo, poi, un andamento della curva riportata in un diagramma cartesiano. All'aumento della dose di tossico somministrata, pur con l' intervento di altri fattori concausali, aumenta la gravità della manifestazione derivata. L'ideale deterministico, tipico della cultura dell'era newtoniana, prevede che i fenomeni naturali possano essere considerati in una logica basata sul presupposto che ogni evento sia ricollegabile ad una causa che lo provoca. Sulla base di questo principio, formalizzato inizialmente da Laplace (1749 – 1827), molti scienziati ritennero che, una volta noto lo stato iniziale di un sistema e le forze agenti su di esso, fosse possibile individuare con precisione pressocchè assoluta l'evolversi del sistema applicando le leggi della Meccanica Newtoniana. Pertanto, si riteneva che fosse possibile, almeno in via di principio, ottenere metodi di misura così precisi da eliminare ogni indeterminazione sui valori misurati. Attualmente gran parte di questo settore di derivazione newtoniana è stata abbandonata, quantomeno in radiobiologia. In radiobiologia, alla luce di quanto predetto per la Meccanica Newtoniana, l'interpretazione stocastica ha subito una migliore applicazione, in quanto per " *effetto deterministico* " si intende una patologia (*eritema cutaneo* da irraggiamento solare) che, pur con alcune variabili presenti quali sesso, età, pelle chiara o pelle scura; cataratta oculare, si manifesta in modo più o meno grave con il variare della dose (ceteribus paribus per gli altri parametri concausali). Quindi, le cause dei tumori sono più equamente considerate secondo la Meccanica Quantica, come si scriverà successivamente, in coerenza con il " *Principio di indeterminazione di Heisemberg* ", dagli attuali radiobiologi. Infatti, seppure fenomeni di " *tipo quantico* ", sono rinvenibili in ogni sistema biologico, la radiobiologia, a causa della manifestazione anche macroscopicamente osservabile topograficamente e temporalmente sulle parti dell'organismo umano, in modo – direi – immediato ed oggettivo, nel campo delle lesioni non neoplastiche radioindotte (da radiazioni

ionizzanti, e, per analogia dalle radiazioni ultraviolette - U V -) e nel campo delle lesioni indotte da esposizione radiazioni infrarosse, parla di *effetto deterministico*].

5) lo studio del nesso causale richiede una analisi molto attenta del fenomeno, in cui l'idoneità lesiva dell'agente causale non deve essere in contraddizione con il tropismo di organo. La fretta di condurre una istruttoria, di condurre in modo non approfondito una epicrisi che precede la decisione e, quindi, una decisione intempestiva non corrisponde a criteri di buone prassi e quindi alla qualità della trattazione dei casi. Si è già scritto, nei precedenti Capitoli, della ambiguità di un Sistema di Valutazione che non appare nè consono al Sistema Medici INAIL né a concetti di trattamento medico-legale del paziente assicurato con l'Ente.

6) non è comportamento equo e razionale pretendere di avere sempre la *certezza* del rapporto causale in un campo, come quello dei tumori, dove, quasi sempre, intervengono nel loro manifestarsi più cause.

Occorre ricorrere agli elementi di concordanza più volte esposti e, comunque, appare sufficiente che vi sia rapporto causale che non puo' essere escluso con criterio di certezza in caso di tumori tabellati e che, viceversa, per il caso di tumori non tabellati - ad esempio tumori della cute nella Gestione Agricoltura per le radiazioni ultraviolette artificiali - e melanoma nel caso della Gestione Industria e nella Gestione Agricoltura, possa sussistere una compatibilità probabile secondo da quanto, anche, emerge dai dati della letteratura e dall' Ottavo e Quattordicemo Capitolo. A questo ultimo riguardo, poi, tanto più si legge in ambito di letteratura autorevole, tanto più si ha chance di raggiungere decisioni giuste, seppure sempre con il dubbio dell'uomo di scienza, avendo già scritto, anche a iosa, che la Biologia non è scienza di perfetta matematica e non lo sono pertanto né la Medicina né la Medicina Legale.

Devono essere prese decisioni che non siano " *campate per aria* " ma che, in armonia con la più volte citata Lezione Magistrale di Angelo Fiori, abbiano un fondamento scientifico, seppure, anche questo lo si è scritto a iosa, con il permanere del dubbio, tipico dell'uomo di scienza.

Insinuo che in un ambito come questo, sempre inerenti il campo delle Malattie Professionali, e nella fattispecie di Tumori Professionali, chi ha solo certezze e mai dubbi è molto molto molto probabile che non abbia né letto né studiato abbastanza sull'argomento. Ma se, poi, prende decisioni rapide rischia di commettere gravi errori, molto molto spesso a danno degli assicurati.

Nella Oncogenesi – e ciò che segue è valido in modo più o meno intenso per tutti i tumori spontanei e professionali (da cause chimiche, fisiche e, come vedremo in un successivo Capitolo, da cause biologiche – il problema può essere studiato secondo una filosofia riduzionistica, e cioè a livello cellulare, molecolare (fenomeni mutazionali, epigenetici) oppure secondo un modello più strutturale di alterato sistema (perdita della gerarchia cellulare, turbamento del sistema immunitario, default dell'organizzazione nell'ambito dell'intero corpo umano), reciprocità di rapporti tra cellule contigue, pssibilità da parte delle cellule " *staminali* ", totalmente indifferenziate che, però si differenziano svolgendo una funzione particolare di tale o altro organo, sistema, apparato, e che, poi sempre indifferenziate acquistano un potere di evolvere solo e soltanto in una regione anatomica dell'embrione, ci accorgiamo che l'ambiente del corpo umano, che le cellule ivi presenti, incidono sulla loro maggiore differenziazione e competenza in una funzione e lì la cellula staminale è diventata, sempre staminale, ma un po' meno " *totipotente* ". Sotto questo punto di vista la cellula appare inserita in un " sistema " gerarchico che ne determina l'evoluzione. Eccome fa questo ? Alternando, secondo opportuni schemi , l'apoptosi alla sua replicazione, l' apoptosi alla maggiore differenziazione per svolgere nelle zone raggiunte più specifiche funzioni: ecco come fa lacellula. Ciò che veramente sorprende, oltre la presenza nella cellula dell'intero patrimonio

genetico, talvolta più o meno metilato, talvolta, quindi, più o meno espresso, è la capacità della cellula di integrare il proprio genoma con l'ambiente (esposoma) fino a ricevere messaggi, oltrin e che per mettere in atto la proliferazione cellulare (mitosi), anche per differenziarsi in tale o tale altra parte anatomica, a seconda della localizzazione raggiunta nella sede specifica dell'l'embrione. E, vi è di più perché il gene è stato definito " *egoista* " in virtù della sua capacità a modificare tramite mutazioni

Quando, invece, andiamo a studiare i fenomeni subatomici verifichiamo che la Meccanica Quantistica ha poi posto l'attenzione sul comportamento della micromateria: particelle subatomiche che potrebbero essere causali di alcuni fenomeni biologici. Non lo sappiamo e non abbiamo prove certe al riguardo poiché la Biologia Quantistica è una nuova scienza i suoi albori. Prenderemo invece spunto dalla Meccanica Quantistica circa le conoscenze sulle proprietà delle particelle per fare meglio comprendere, unitamente alla *Teoria del Caos, alla Teoria del Caso, alla Teoria delle Catastrofi,* che il cancro può essere anche interpretato come evento casuale, più o meno probabile, anche in relazione alla situazione delle molecole all'interno delle cellule. E siamo sempre in un ambito di studio " *riduzionistico* " che spiega l'origine del cancro dal malfunzionamento di una cellula.

Se osserviamo ciò che capita nella biologia del corpo degli esseri viventi oltre la cellula, verifichiamo l'esistenza di un sistema di cellule che sono sottoposte ad un ordine gerarchico, con interferenza del sistema immunitario, dell'apparato endocrino, delle cellule che sono correlate tra loro, del rapporto tra parenchima dei vari organi con il tessuto connettivo di supporto. Se poi esaminiamo l'embriogenesi e la formazione, quindi, delle singole parti che diventano settori anatomici delle varie parti del corpo, possiamo verificare che fenomeni epigenetici (ad esempio: silenziamento del DNA tramite metilazione e desilenziamento del DNA tramite demetilazione), l'apoptosi (morte cellulare programmata) dominano la scena mediante,

da una parte interventi sul DNA e, quindi, sulla sua espressione genica, e mediante apoptosi di cellule facenti capo a tessuti embrionale, che scompaiono per lasciare il posto ad agglomerati cellulari che, man mano che l'embrione cresce e matura, formano organi, apparati, sistemi. Ciò che sorprende è, oltre l'alternanza di apopto- si e di proliferazione cellulare, di alternanza di proliferazione cellulare e di tendenza ad acquisire caratteri più differenziati dalla " *totipotenza* " della cellula staminale indifferenziata, man mano che le nuove cellule figlie raggiungono tale o tale altra regione anatomica dell'embrione in accrescimento per acquistare nuove funzioni nelle parti da dove prenderanno origine tessuti, organi, sistemi, apparati è quello di sviluppare capacità di differenziazione cellulare anche in rapporto alla localizzazione delle cellule che, nate dalla cellula " *totipotente* " staminale, si differenziano sempre di più in rapporto alle cellule ed al nuovo ambiente. Il genoma, quindi, modificato nella sua espressione, ma non nel suo intero patrimonio genetico, dall'esposoma con tutti i fenomeni di carattere epigenetico che ne scaturiscono (metilazione / demetilazione del DNA, la modificazione dell'istone attraverso acetilazione / deacetilazione dell'istone, di cui si è scritto nel paragrafo " Cancerogenesi da radiazioni ultraviolette "). E quindi, appare lecito riconoscere che, al di sopra della autonomia delle cellule, esiste una gerarchia del "sistema corpo umano ", che condiziona la vita delle cellule, esistono rapporti di interconnessione tra le cellule (evidenti poiché nel caso di cellule coltivate in vitro queste tendono distendersi appiattite come in un tappeto), esistono rapporti gerarchici nel corpo umano che interferiscono con la biologia della cellula. Nella Oncogenesi, che una visione riduzionistica tende a localizzare a livello cellulare, si hanno anche fenomeni di carattere sistemico che trovano un ulteriore riscontro nella depressione del sistema immunitario che favorisce la formazione di tumori. Oltretutto, il meccanismo selettivo dovuto all'acquisizione casuale di mutazioni favorevoli alla sopravvivenza dell'organismo ", *mutato* " geneticamente, in modo casuale (si, in modo casuale), nell'ambiente (applicazione della Teoria dell'evoluzione di Charles Darwin), e la Teoria delle evoluzione dell'organismo che

si adatta all'ambiente (causalmente: a causa dell'ambiente) e trasmette le modifiche alle generazioni successive, (applicazione della Teoria dell'evoluzione di Jean Baptiste Lamarque), ci fanno comprendere che esiste una tendenza alle mutazioni di carattere casuale ed una possibile tendenza a fenomeni epigenetici di modifica dell'espressione genica causali. Al riguardo, un ampio capitolo della Genetica attuale è costituito da studi che si stanno effettuando per verificare se i cambiamenti epigenetici possono essere ereditati: ciò che darebbe più ampia rivalutazione al modo di concepire l'evoluzione della specie umana di Jean Baptiste Lamarque. Lo si è poi già detto che se i geni silenziati, mediante metilazione, sono oncosoppressori (ed il silenziamento, più probabile in più fasi), che sono di carattere recessivo, le modifiche epigenetiche devono avvenire in entrambi gli alleli. E così la demetilazione di un gene oncosoppressore in entrambi gli alleli (ereditata, se ciò sarà comprovato dalle ricerche in corso), conferirà al soggetto uno stato di maggior resistenza ai tumori. Ed anche , in caso di demetilazione di un oncogène (carattere dominante), il soggetto acquisterà maggiore instabilità geno- mica se la metilazione riguarderà entrambi gli oncogèni. Se l'oncogène non era metilato, ai fini di conferirsi uno stato di maggiore resistenza ai tumori, sempre a motivo del suo carattere dominante entrambi gli alleli dell'oncogène dovranno essere stati metilati.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Genetica e Tumori Cutanei.

Prima di affrontare questo sottoparagrafo ed il paragrafo successivo, che fanno parte della Sezione / Paragrafo più ampio " Studio del nesso di causalità dei tumori indotti da esposizione alle radiazioni naturali solari ed alle radiazioni ultraviolette artificiali ", che seguirà, si rinvia alla rilettura del Sesto Capitolo che costituisce una sintesi della Genetica in rapporto all'Oncogenesi (1 – 2 – 3 – 4 – 5).

Le sindromi da predisposizione ereditaria a tumori si associano spesso a patologie cutanee e talora un tumore cutaneo è addirittura l'unico segnale di una malattia trasmissibile alla prole. Per effettuare una schematizzazione si possono distinguere tre gruppi di disordini:

- tumori cutanei ereditari;
- sindromi da predisposizione a tumori comportanti l'insorgenza di neoplasie cutanee;
- patologie dermatologiche che prevedono la predisposizione a tumori.

Nel primo gruppo, tumori cutanei ereditari, sono compresi quei disordini costituzionali caratterizzati dalla sola insorgenza di tumori cutanei. In realtà una mutazione genetica costituzionale raramente predispone all'insorgenza di tumori in un unico organo o apparato. Vedi **TABELLA 3**

Nel secondo gruppo, sindromi da predisposizione a tumori comportanti l'insorgenza di neoplasie cutanee, si evidenzia che la stragrande maggioranza dei tumori cutanei dovuti ad una mutazione genica di origine germinale non insorgono infatti in modo isolato, ma si accompagnano ad altre neoplasie ed anzi spesso le precedono divenendo così utili marcatori precoci di malattia. Vedi **TABELLA 4**

Nel terzo gruppo, patologie dermatologiche che prevedono la predisposizione a tumori, si evidenzia che la cute, l'organo del corpo umano a più ampia superficie, viene facilmente coinvolta anche a seguito di eventi che accadono in altre sedi: fra questi eventi figurano le neoplasie, in particolare quelle ereditarie. Per maggior precisione, si può affermare che nella maggior parte dei più noti assetti ereditari predisponenti tumori è presente, almeno, una lesione cutanea, non necessariamente un tumore. **Vedi TABELLA 5**

TABELLA 3 - TUMORI CUTANEI EREDITARI

Assetto	Modalità di trasmissione
Carcinomi spino cellulari multipli guarigione spontanea *	A D
Cilindromatosi	A D
Glomangiomi multipli	A D
Sindrome di Bazex-Dupré-Christol	L S
Sindrome di Huriez	A D
Siringomi multipli	A D
Tricoepiteliomi multipli	A D

Abbreviazioni: A D = autosomica dominante; L S = legata al sesso

Da: Tumori e Geni di Lucio Scopsi, Valter Gualandri " Tumori e geni " Verducci Editore. Roma. 2006.

*** Carcinomi spino cellulari multipli a guarigione spontanea: evolvono spontaneamente verso la regressione, sono considerati attualmente come una forma particolare di carcinomi spino cellulari ben differenziati.**

Nella **TABELLA 6 -** Sono riportati esempi di segni precoci di lesioni cutanee precoci tipiche di sindromi da predisposizione a tumori.

TABELLA 4- SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE A TUMORI CUTANEI COMPORTANTI L'INSORGENZA DI NEPLASIE CUTANEE

Assetto	Modalità di trasmissione
Atassia-teleangectasia	A R
Complesso di Carney	A D
Melanoma familiare	A D

Neurofribomatosi di tipo 1	**A D**
Neurofibromatosi di tipo 2	**A D**
Retinoblastoma ereditario	**A D**
Sclerosi tuberosa	**A D**
Sindrome da neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN 1)	**A D**
Sindrome da predisposizione a leiomiomi e carcinoma renale	**A D**
Sindrome di Birt-Hogg- Dubé	**A D**
Sindrome di Gowden	**A D**
Sindrome di Gorlin	**A D**
Sindrome di Muir – Torre	**A D**
Sindrome di Werner	**A R**
Xeroderma pigmentoso	**A R**

Abbreviazioni: A D = autosomica dominante A R = autosomica recessiva

Da: Tumori e Geni di Lucio Scopsi, Valter Gualandri " Tumori e geni " Verducci Editore. Roma. 2006.

Nell'ambito di questi disordini non è infrequente osservare forme di *mosaicismo.* Secondo quanto già dedotto nel Sesto Capitolo, con il termine di " mosaicismo " si

TABELLA 5 - PATOLOGIA DERMATOLOGICA CHE PREVEDE LA PREDISPOSIZIONE A TUMORI

Assetto	Modalità di trasmissione
Acromegalia familiare	**A D**
Anemia di Fanconi	**A R**

Poliposi adenomatosa familiare **A D**

Sindromedaneoplasieendocrinemultipleditipo 2 A **(MEN 2 A) e carcinoma midollare familiare isolato** **A D**

Sindrome di Bannayan – Riley – Rucavalba **A D**

Sindrome di Beckwith – Wiedemann **A D (imprinting)**

Sindrome di Bloom **A R**

Sindrome di Peutz – Jeghers **A D**

Sindrome di Rothmund Thomsn **A R**

Tilosi palmo – plantare **A D**

Abbreviazioni: A D = autosomica dominante; A R = autosomica recessiva; MEN = multiple en-docrine neoplasia.

Da: Tumori e Geni di Lucio Scopsi, Valter Gualandri " Tumori e geni " Verducci Editore. Roma. 2006.

<u>TABELLA 6</u> - SEGNI PRECOCI DI LESIONI CUTANEE DI SNDROMI EREDITARIE CON PREDISPOSIZIONE A TUMORI

TIPO DI ALTERAZIONE	CONTESTO CLINICO	RISCONTRO
Chiazze caffelatte	neurofibromatosi tipo 1	neonatale
Chiazze ipomelanotiche	sclerosi tuberosa	neonatale
Lentiggini (facciali, congiuntivali)	complesso di Carney	neonatale
Mixomi (palpebre, orecchio esterno, mammella)	complesso di Carney	neonatale
Neurofibromi plessiformi	neurofibromatosi tipo 1	neonatale

Placca frontale	**sclerosi tuberosa**	**neonatale**
Angiofibromi facciali	**sclerosi tuberosa**	**3 anni**
Prurito interscapolare	**sindrome MEN 2 A, carcino-ma midollare tiroideo familiare**	**3 anni**
Lentiggini (pieghe cutanee)	**neurofibromatosi tipo 1**	**< 6 anni**
Lentiggini (zona periorale, mani, piedi)	**sindrome di Peutz-Jeghers**	**18 mesi**

Da: Tumori e Geni di Lucio Scopsi, Valter Gualandri " Tumori e geni " Verducci Editore. Roma. 2006.

identificano situazioni nelle quali, in un individuo, sono presenti linee cellulari ge – neticamente diverse. Nel contesto presente, e cioè nelle malattie ereditarie con predisposizione a tumori derivanti da mutazioni in singoli geni ad elevata pene – tranza, il termine viene riferito a persone nel cui organismo sono presenti, per esempio, due linee cellulari: una omozigote per un gene normale, l'altra eterozigote per una mutazione dello stesso gene. Condizioni di tale genere si instaurano a causa di eventi che si verificano durante la divisione di cellule somatiche o germinali.

Si tratterà qui solo del *mosaicismo somatico*, poiché il *mosaicismo germinale* non comporta, in genere, problemi clinici individuali anche quando, a seguito di constatazioni familiari, se ne sospetti l'esistenza.

Come si è già scritto nel Sesto e nel Settimo Capitolo, le mutazioni somatiche si co – stituiscono a seguito di " errori di copiatura " del DNA avvenuti durante la mitosi e sono perpetuate dalla espansione clonale delle cellule nelle quali l'errore si è verificato. L'effetto clinico di un mosaicismo somatico dipende dal momento nel quale si verifica la mutazione genica e dal tipo cellulare nel quale essa si instaura. Se l'evento mutazionale avviene molto precocemente in un embrione, prima cioè del differenziamento tessutale, il fenotipo clinico sarà manifesto in tutto l'organismo. Le

mutazioni insorte, invece, più tardivamente in cellule già differenziate produrranno invece un fenotipo circoscritto ad una determinata regione del corpo o ad un organo. A questi ultimi pazienti può talora poi accadere di generare figli con la malattia a manifestazione completa: fatto che indica una estensione della mutazione al tessuto gonadico e configura una condizione definita *mosaico gonosomico*.

Sebbene il fenomeno del mosaicismo sia più appariscente nei disordini dermatologici, esso può, concettualmente, associarsi a qualunque malattia [L'odierna disponibilità di sensibili metodiche diagnostiche per immagini consente di rilevare agevolmente mosaicisti con manifestazioni a carico di organi interni].

Nei pazienti con malattia circoscritta ad una parte del corpo, l'effetto clinico dipenderà, come già scritto, dalla fase embrionale in cui la mutazione è insorta e dalla linea o dalle linee cellulari che la portano. Un dermatologo tedesco, Rudolf Happle ha proposto di distinguere, all'interno di questo secondo gruppo di pazienti, due forme di malattia. In una prima forma, nella quale il coinvolgimento segmentale riflette lo stato eterozigotico delle cellule di quella regione cutanea, la condizione origina da una mutazione post-zigotica occorsa in un embrione per il resto normale: in questo caso, le lesioni sono limitate all'area affetta e mostrano una gravità simile a quella della forma ereditaria dello stesso tratto. In una seconda forma di malattia, il coinvolgimento segmentale riflette lo stato etero zigotico generale in un embrione nel quale, in uno stadio precoce di sviluppo, si è verificata una perdita locale di eterozigosi. In questa ultima forma, le lesioni segmentali sono molto più pronunciate e sovrapposte ad un fenotipo di malattia generalizzata e lieve.

Nell'ambito dei disordini di sindromi da predisposizione a tumori (**TABELLA 5**), le tre forme di mosaicismo sopra esposte non sono rare. Più evidenti sono le due forme di mosaicismo segmentale e, particolarmente, quella dove il fenotipo si estrin seca con lesioni localmente molto pronunciate sovrapposte ad un fondo di malattia lieve. Per fare due esempi, nelle sindromi di Gowden e di Gorlin, rispettivamente,

dove il trattamento radiante, rispettivamente per l'adenocarcinoma mammario e per il medulloblastoma, è responsabile della occorrenza metacronia, nell'area irradiata, rispettivamente di tricolemmoni e di basaliomi, l'insorgenza circoscritta dei nuovi tumori avviene, verosimilmente, a seguito di perdita di eterozigosi indotta dal trattamento terapeutico radiante. La "*perdita di eterozigosi "* è, d'altronde, respon- sabile del fenotipo di molte delle malattie ereditarie deivanti da mutazioni in geni oncosoppressori.

Salvo i casi di contemporaneo e parziale coinvolgimento gonadico (mosaicismo gonosomico), nel vero mosaicismo somatico non vi è possibilità alcuna di trasmettere la malattia alla prole. Ci sono, però, situazioni nelle quali il fenotipo se- gmentale si osserva in più membri di una stessa famiglia. Il dermatologo Rudol Happle, a questo riguardo, ha ipotizzato che si tratti di *" ereditarietà paradominante* ". I portatori di una mutazione " *paradominante* " sono in genere clinicamente normali, di modo che la lesione genica si può trasmettere, in modo impercettibile, per generazioni. In questo caso, la situazione genetica diventerebbe manifesta qua- lora, per un evento mutazionale somatico occorso ad uno stadio precoce della em- briogenesi, risultasse in una perdita di eterozigosi, originando un clone cellulare omozigotico o emizigotico per la lesione genica, a sua volta responsabile del fenotipo a mosaico. [Qui si ricorda che si parla di *emizigosi* per un gene quando, in un organismo diploide, esso è presente in copia unica. Fisiologicamente ciò si ha per i geni localizzati sul cromosoma X nel maschio, ma la condizione può risultare da delezione di uno dei due alleli negli autosomi].

Inoltre, alla perdita di eterozigosi, spesso invocata per spiegare il passaggio da una situazione genica clinicamente muta ad una accompagnata da fenotipo clinico cor – rispondente, si deve aggiungere per analogia anche la " *perdita di omozigosi* " ovvero il passaggio da un genotipo omozigote recessivo - dunque accompagnato da manifestazione clinica – ad un genotipo eterozigote insorto per una mutazione inversa che porta daun gene mutato a quello normale. Infatti, se una mutazione

somatica intervenisse in un paziente affetto da una malattia ereditaria a trasmissione recessiva riportando alla norma il gene mutato, si otterrebbe un mosaicismo "inverso ". Le cellule che si originano da quel clone geneticamente " guarito " determinerebbero un fenotipo normale. Il fenomeno, nell'ambito delle malattie ereditarie con predisposizione a tumori, è stato registrato nella sindrome di Bloom e nell'anemia di Fanconi.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Vi sono diverse malattie genetiche che determinano una sensibilità individuale particolare alle radiazioni ultraviolette, come è il caso dello *xeroderma pigmentosum* in cui l'organismo affetto, in caso di irraggiamento solare naturale o di esposizione ad U.V. artificiali, ha una tendenza oggettiva a sviluppare tumori cutanei. Ma si è anche visto che vi sono fattori costituzionali, come la pigmentazione della cute o il colore degli occhi che determinano una maggiore predisposizione a contrarre neoplasie cutanee negli umani dalla pelle chiara e melanomi oculari.

Orbene, in questi casi è l'assetto genetico di una persona, il suo Genoma ad assumere importante valore. In sintesi, poi, si riassume la coordinazione dell'attività dei geni come in una sequenza di strumenti musicali, che intervengono in modo ordinato, governati da un direttore d'orchestra per svolgere una sintonia scritta in uno spartito.

La cellula utilizza solo una parte ridotta dei propri geni, più precisamente solo quelli che codificano la sintesi delle proteine di cui ha bisogno in quel momento.

Negli eucarioti pluricellulari, inoltre, i diversi tipi di cellule funzionano in modo differente, perché trascrivono solamente i geni che codificano le proteine necessarie alla loro funzione.

La cellula modula l'espressione dei propri geni attraverso meccanismi di regolazione, che si esplicano specialmente a livello della trascrizione del DNA in RNA. Tali meccanismi sono differenti nelle cellule procarioti e in quelle eucarioti e la loro comprensione è tuttora oggetto d'indagini.

La regolazione attivata dalle cellule eucarioti è ancora in gran parte sconosciuta, data l'assai maggiore complessità dei fattori in gioco.

La spiegazione del meccanismo di controllo dei geni nelle cellule procarioti si basa sul fatto che il DNA è spesso organizzato in "strutture", dette operoni, in cui i geni che svolgono funzioni affini (geni strutturali) sono situati l'uno vicino all'altro.

Un operone è formato da quattro parti:

- un gene regolatore che codifica una proteina, detto repressore;
- un promotore, una regione di DNA che viene riconosciuta dalla RNA-polimerasi e segna il punto di inizio della duplicazione del DNA;
- un operatore, che dirige l'accesso della RNA-polimerasi al promotore per la trascrizione e al quale può legarsi il repressore (bloccando in tal modo la trascrizione);
- i geni strutturali.

Nei procarioti (batteri) il funzionamento dei geni è sotto il controllo di alcune sostanze presenti nell'ambiente circostante e che fungono da effettori.

Gli effettori positivi provocano l'induzione della trascrizione di alcuni geni, o insieme di geni, mentre quelli negativi ne provocano la repressione. Di conseguenza si verifica un aumento o una diminuzione della sintesi dei prodotti di tali geni.

Il compito dell'effettore è legarsi al repressore e modificarne la conformazione ed alterarne la capacità di legarsi con l'operatore.

Se l'effettore è positivo, questa capacità diminuisce, il repressore non si lega con l'operatore, e la RNA-polimerasi non si blocca nella trascrizione del DNA. Se invece l'effettore è negativo, il repressore si lega all'operatore e la trascrizione da parte della RNA-polimerasi è bloccata. [I meccanismi biologici sono anche ridondanti per cui, ad esempio, più geni possono essere responsabili della sintesi di una medesima proteina]. Vedi **Figura 2** che segue.

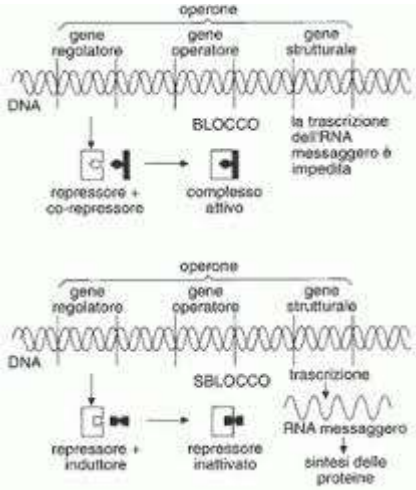

FIGURA 2: IL MODELLO DELL'OPERONE:

Sopra: nella repressione, il gene regolatore produce una repressione che, combinandosi con un effettore negativo, blocca l'operatore ed il funzionamento del gene strutturale.

Sotto: nella induzione, il gene regolatore produce un repressore che si inattiva combinandosi con un effettore positivo. L'operatore ed il gene strutturale possono funzionare.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Oltre i fenomeni di eredità genica, che nella eredità seguono le Leggi di Mendel, ed i fenomeni della eredità poligenica, per cui non è solo un gene bensì un gruppo di geni ad essere portatori di un carattere, spesso intervengono anche fenomeni epigenetici nel rendere possibile il silenziamento di un gene, al posto della sua espressività, come ricorda Siddharta Mukherje, nel suo bellissimo libro " *Il gene, Il viaggio dell'uomo al centro della vita* " (Mondadori Edizioni, Milano, 2016), silenzia mento di un gene molto dannoso nel caso di un gene oncosoppressore, nel caso di

coesistente mutazione dell'allele corrispondente (siamo in ambito di ereditarietà di geni recessivi che perché si sviluppi un effetto necessitano di mutazione/ disfunzione di entrambe le copie di alleli) [Si ricorda qui che anche il desilenziamento di un oncogène, mediante, ad esempio *de metilazione,* risulta molto pericoloso e cruciale per l'oncogenesi, tanto più poiché si tratta di gene dominante che esplica la sua funzione anche in condizione di emizigosi]: " *Alla fine degli anni Settanta gli scienziati che lavoravano sul silenziamento dei geni* (a partire dal secondo cromosoma femminile X che è silenziato in modo casuale nella coppia di cromosomi XX, uno di origine materna ed uno di origine paterna) *scoprirono che il fissaggio di una piccola molecola, un gruppo metilico, ad alcune parti del DNA era correlato alla disattivazione di un gene. Si è successivamente trovato che uno dei principali promotori di questo processo è una molecola di RNA, chiamata XIST. Questa molecola di RNA " ricopre " parti del cromosoma X e si ritiene che sia fondamentale per il silenziamento di quel cromosoma. Questi gruppi metilici decorano il DNA come i ciondoli di una collana, e sono stati riconosciuti come segnali di arresto per alcuni geni. Omissis. Nel 1996, mentre lavorava alla Rockfeller University di New York, il biochimico David Allis trovò un altro sistema per marchiare i geni in modo permanente. Invece di imprimere i marchi direttamente sui geni, questo secondo sistema lasciava i propri segni su alcune proteine, detti istoni, che fungevano da materiale di imballaggio per i geni. Gli istoni aderiscono al DNA e lo avvolgono in spirali ed anelli, formando impalcature per il cromosoma. Quando queste impalcature si modificano, anche l'attività di un gene può cambiare, come si alterano le proprietà di un materiale cambiando il modo in cui è confezionato (una matassa di seta a forma di gomitolo ha proprietà molto diverse rispetto alla stessa matassa avvolta come una corda). Una " memoria moleco- lare " può essere impressa in un gene, questa volta, indirettamente, allegando il segnale alle proteine (c'è un enorme dibattito all'interno della epigenetica se qualche – o nessuna – modifica degli istoni abbia effetti indiretti sull'attività di un gene o se alcuni di questi cambiamenti dell'istone siano*

semplicemente " spettatori "o effetti collaterali dell'attività di un gene). L'ereditabilità e la stabilità di questi istoni, e il meccanismo per garantire che appaiano nei geni giusti al momento giusto, sono ancora oggetto di studio ma pare che organismi semplici come il lievito e i vermi possano trasmettere questi istini per diverse generazioni. Il silenziamento e l'attivazione dei geni regolatori di proteine (chiamate fattori di trascrizione – i direttori d'orchestra master della sinfonia dei geni nella cellula – è stato dimostrato negli anni Cinquanta. Ma questi conduttori possono potenzialmente reclutare altre proteine, chiamiamole aiutanti. Gli indicatori possono, quindi, essere aggiunti, cancellati, amplificati, diminuiti e commutati in un senso o nell'altro in risposta agli stimoli provenienti da una cellula o dal suo ambiente. Questi marchi possono funzionare come appunti lasciati sopra una frase, o come le note a margine di un li……. bro – segni a matita, parole sottolineate, graffi, lettere barrate e note di chiusura – che modificano il contesto del genoma senza intervenire sul testo. Ogni cellula in un organismo eredita lo stesso libro, ma togliendo certe frasi ed aggiungendone altre " silenziando " ed " attivando " certe espressioni, enfatizzando certe frasi, ogni cellula potrebbe scrivere un romanzo unico partendo dallo stesso canovaccio comune. Potremmo visualizzare i geni nel genoma umano con i loro marcatori chimici così:

*Questa … è ……..,……strut…tura,……. del **T**uo ……. **G**en…oma*

Le parole della frase corrispondono ai geni. Le ellissi ed i punti di punteggiatura rappresentano gli introni (parte del DNA spazzatura), le regioni intergeniche, e le sequenze regolatrici. Il grassetto le maiuscole e le parole sottolineate sono i marchi epigenetici sovraimposti al genoma per aggiungere un ultimo strato di significato. Omissis. L'inteccio tra geni regolatori ed epigenetica risolve in parte l'enigma della individualità di una cellula, ma forse può anche risolvere l'enigma ancora più complesso della individualità di un individuo. Omissis. Se sequenziamo il genoma di una coppia di gemelli identici ogni dieci anni per mezzo secolo otteniamo la stessa sequenza ogni volta. Se invece squenziamo gli epigenomi di una coppia di gemelli

nell'arco di vari decenni incontriamo alcune differenze sostanziali: lo schema dei gruppi metilici che aderiscono ai genomi delle cellule ematiche o dei neuroni è praticamente identico tra i gemelli all'inizio dell'esperimento, comincia differenziarsi lentamente durante il primo decennio e diverso sostanzialmente diverso dopo cinquanta anni. Eventi casuali - come lesioni, infezioni, infatuazioni, il trillo di quel particolare Notturno che ci perseguita; l'odore di quella particolare madelaine a Parigi - si ripercuotono su un gemello e non sull'altro. Le proteine regolatorie attivano e disattivano i geni in risposta a questi eventi, e gradualmente vari livelli di marchi epigenetici si accumulano sopra di loro. Come questi marchi epigenetici abbiano un impatto funzionale sulla attività dei geni deve essere ancora determinato, ma alcuni esperimenti fanno pensare che questi marcatori, insieme altri fattori di transizione, possano aiutare a dirigere l'attività dei geni. Questa teoria appare messa in discussione da altri genetisti. Secondo tali genetisti, le proteine regolatrici master – interruttori moleolari – gestiscono l'attivazione o la disattivazione dei geni. I marchi epigenetici vengono collocati come conseguenza della attivazione o della repressione dei geni, e possono svolgere un ruolo di accompagnamento nel regolare questa attivazione e repressione, ma la gestione principale della espressione genica è comuque affidata alle proteine regolatrici".
[Per ulteriori informazioni riguardanti la Genetica in rapporto all'Oncogenesi consultare il Sesto e Settimo Capitolo del presente volume on line **]**. Quanto fin qui riportato ci induce, comunque a ritenere, che nella vita delle cellule, accanto al Genoma, determinato geneticamente, esiste anche l'Epigenoma determinato dal rapporto della cellula con l'ambiente. Fattori ambientali, che costituiscono l'Esposoma (nella fattispecie qui esaminata: radiazioni solari naturali, radiazioni ultraviolette artificiali, radiazioni infrarosse) possono intervenire sia a livello di Genoma, causando mutazioni pericolose, quando queste già non preesistono all'irraggiamento, come nello xeroderma pigmentosum, il cuo patrimonio genetico è aggravato dall'irraggiamento, sia a livello di Epigenoma. D'altra parte, in una visione generale del problema, l'assetto genetico che fa di una persona un umano dalla

pelle chiara rende questo più sensibile alle radiazioni solari naturali ed alle radiazioni ultraviolette artificiali con insorgenza del cancro della cute e del melanoma cutaneo ed oculare. Mutazioni importanti possono, per fare un esempio scolastico, il gene P53, che è oncosoppressore, ed il gene c- Myc che, al contrario, è un oncogène e che, rimuovendo la mortalità della cellula, come in esperimenti animali, può spingere il suo destino verso una immortalità maligna, una crescita perpetua ed una vita senza età, i segni distintivi del cancro. Nel caso dei geni oncosoppressori - lo si ripete – affinchè una mutazione di un gene sia efficace nelle cellule figlie occorre che siano mutati entrambi i geni complementari nel DNA, trattandosi di meccanismo ereditario recessivo. Nel caso degli oncogèni, invece, perché la disfunzione di un gene sia efficace nelle cellule figlie, basta che sia mutato solo uno dei due geni complementari nel DNA, in quanto si tratta di meccanismo ereditario dominante (Vedi Sesto e Settimo Capitolo di questo E – book).

Ma perché parlare di Genetica ? Qualcuno potrebbe dirmi: " *Carmelo Marmo tu ti contraddici. Prima ci enumeri una serie di dati biologici e di ricerche epidemiologiche che ci inducono a ritenere che le radiazioni solari naturali e le radiazioni ultraviolette artificiali sono potenzialmente cancerogene. Poi ci parli di Genetica, di mutazioni di geni oncosoppressori (come il gene P53) e di mutazioni di protooncogèni in oncogèni (come il gene Myc), che possono essere mutati, anche, indipendentemente dalle radiazioni ultraviolette naturali (solari) ed artificiali. Carmelo Marmo, tu fai solo un sacco di chiacchiere. Ci stai prendendo in giro. Hanno ragione i negazionisti che, di solito, hanno la tendenza a respingere tutti i tumori professionali ed anche i tumori cutanei indotti dalle radiazioni ultraviolette ed a maggior ragione i melanomi cutanei ed oculari !* ". Risposta: " *Scusate la lungaggine ancora una volta di questo Capitolo che, però, oltretutto, è un granello di sabbia in un mare magnum di studi di biologia molecolare, di epidemiologia, di oncologia, pubblicati in molti libri e riviste scientifiche. Non mi permetterei mai di prendere in giro chi, come Voi che leggete, mi fa la cortesia di seguirmi in questo e-*

book da quasi due anni. Ho già riferito ciò che ritengono gli scienziati: e che cioè il cancro è una malattia complessa in cui intervengono fattori genetici, epigenetici, costituzionali, ambientali, di stile di vita, di inquinamento ambientale e sul posto di lavoro. Una predisposizione costituzionale o genetica ad ammalare di neoplasia non è sicuramente culminante in un cancro. Io cerco di rappresentarvi la complessità di un problema, quello dell'eziopatogenesi di un tumore (e nella fattispecie di un tumore professionale), quindi del nesso causale, nella fattispecie di tumori cutanei da U.V. solari ed artificiali, in cui la decisione non appare semplicistica come scegliere il risultato finale dal lancio di una moneta (testa o croce) o dal lancio di due dadi, la cui sommatoria può dare risultato pari o dispari. Spesso sono stato attaccato per avere riconosciuto una malattia professionale, un tumore professionale da colleghi che, con estrema sicumera e senza dare alcun segno di avere approfondito il problema, si dichiarano" negazionisti ", quando poi è arcinoto che questo attributo ormai è un brutto attributo con cui vengono definiti coloro che negano l'Olocausto. Ritengo che ciascuno che legge si possa fare l'opinione che, in una materia così complessa, solo chi rimane con il dubbio caratteristico dell'uomo di scienza sia più vicino alla parte della ragione dopo avere preso una decisione. Qui non stò raccontando che la lampadina a luce calda della Vostra abajour causa tumori. La verità, tra i molti dubbi che devono esserci, non si risolve certo applicando formule tipo " Probability of Causation ", come già scritto, ad esempio, nel Capitolo precedente e, ragionando in modo schematico e semplicistico, si finisce con il causare del male ai pazienti (e non " clienti esterni ") assicurati a cui si rischia di negare un vero e concreto diritto, ottenuto alle volte attraverso procedimenti giudiziari solo dai più coraggiosi e perseveranti ma solo dopo anni, anni, e, spesso più lustri ".

Per ribadire il concetto di relazione che intercorre tra Genoma ed Esposoma (*ambiente, cause esterne all'organismo*) nella insorgenza di un tumore (e nei tumori professionali l'ambiente gioca un ruolo cruciale) è bene rievocare le scoperte di un

grande genetista McKusick. Egli si rese conto che le mutazioni di un solo gene spesso causavano patologie diverse in organi diversi. Si fa l'esempio della sindrome di Marfan che, a causa della mutazione di un gene che sintetizza per una proteina strutturale simile ad una fibra, influisce sull'intero tessuto connettivo: tendini, cartilagini, ossa e legamenti. Si determinano giunture e spina dorsale alterate. Con manifestazioni cardiovascolari in quanto è la stessa proteina che sostiene anche le grandi arterie e le valvole cardiache. Si possono determinare quindi rotture di un importante vaso sanguigno ed aneurisma dell'aorta con conseguente decesso. In secondo luogo McKusick scoprì che era anche possibile che geni multipli potevano influenzare un solo aspetto della fisiologia: come nel caso della ipertensione arteriosa dove più geni intervengono nella fisiopatologia della medesima patologia. La terza osservazione di McKoplick riguardava la *penetranza* di un gene e la *espressività* dei geni nelle malattie umane. Per penetranza, oggi, si intende la percentuale di organismi portatori di una particolare variante di un gene che esprime anche il tratto o fenotipo associato: cioè la percentuale di individui con un certo genotipo che manifestano i sintomi di una malattia. Al riguardo McKusick ritrovò vari esempi di penetranza incompleta nelle malattie umane. Nel caso di una gangliosidosi, come la malattia di Tay-Sachs, oggi sappiamo che la penetranza è in grande parte completa: con l'ereditare il gene mutato appare garantita la manifestazione della malattia. Nel caso della corea di Hutgkhinton, dove la malattia si può manifestare in gradi talvolta diversi di gravità, la penetranza è alta, seppure la malattia assume rilevo clinico verso l'età di quarant'anni. Nel caso delle persone che possiedono la mutazione del gene BRCA 1, si verifica il fatto che le donne portatrici di quel gene hanno una maggiore predisposizione ad ammalare di tumore al seno (ed all'ovaio) ma non tutte le donne si ammalano: i livelli di penetranza sono diversi da individuo ad individuo, come capita per l'emoflia dove alcuni pazienti hanno episodi emorragici gravissimi ogni mese, altri non sanguinano quasi mai.[Fenomeni di mosaicismo possono intervenire anche per modificare la penetranza oltre che la espressività di un gene]. La quarta scoperta fatta da

McKusick potrà sbalordire ma è reale. Egli, sulla scia di quanto aveva già scritto Charles Darwin, definì la mutazione di per se stessa non una malattia ma una *variazione*. E, secondo questo punto di vista, la mutazione è definita, in senso statistico, come deviazione dalla norma, in cui l'opposto di mutante non è " *normale* " ma " *selvatico* ". Da un punto di vista teorico non è la mutazione sinonimo di malattia ma l'alterata funzione che ne scaturisce o ne può scaturire e che risulta incompatibile con l'ambiente in cui la persona vive. Se questa opinione appare in parte deviante rispetto al nostro comune modo di ritenere la patologia umana essa è però in armonia con quanti, oggi, in pieno progresso scientifico, oppongono delle riserve sulla ingegneria genetica in grado di manipolare il Genoma delle persone.

Interviene in questa parte del ragionamento ancora una volta Siddharta Mukherjee che, nel suo libro " Il gene. Il viaggio dell'uomo al centro della vita " (edizioni Mondadori. Milano. 2016) così scrive: " *Anche gli scenari apparentemente più semplici di screening genetico ci costringono ad affrontare spinosi dilemmi morali. Prendiamo l'esempio di Friedman sull'utilizzo degli esami del sangue per sottoporre screening i soldati in cerca di geni che predispongono al DPTS. A prima vista, una tale strategia sembrerebbe alleviare il trauma della guerra: soldati incapaci di provare la " paura della morte " potrebbero essere trattati con terapie psichiatriche o mediche intensive e ricondotti alla normalità. Ma cosa accadrebbe se, estendendo questa logica, sottoponessimo i soldati ad uno screening contro il rischio di DPTS prima dell'invio al fronte ? Sarebbe davvero auspicabile? Davvero vogliamo selezionare soldati incapaci di restare traumatizzati, o geneticamente " migliorati " per il fatto di non provare angoscia o dolore psichico di fronte alla violenza ? Una simile forma di screening parrebbe del tutto indesiderabile: una mente incapace di provare la " paura della morte " è esattamente, per la pericolosità, il genere di mente da evitare in caso di guerra ".* Aggiungo io: non desideriamo i kamicaze. Non desideriamo i Terminetor. In altra parte del suo meraviglioso libro, Siddharta Mukherjee scrive: " *Se l'ingresso della genetica nel mondo umano ci ha insegnato*

una lezione, è stata quella di farci capire come l'imperfezione sia solo il nostro paradiso (" L'imperfezione è il nostro paradiso " ha scritto Wallace Stevens), ma anche, in maniera inestricabile, il nostro mondo mortale. Il nostro grado di variazione genetica, e la sua influenza sulle nostre patologie, risultò inatteso e sorprendente. Il mondo era vasto e vario. La diversità genetica era la nostra condizione naturale, non soltanto in enclave di luoghi remoti, ma dappertutto intorno a noi. Popolazioni apparentemente omogenee, in realtà, incredibilmente ete- rogenee. Avevamo visto i mutanti ed i mutanti eravamo noi ". Per carità, è benvenuto il progresso della Genetica e di quanto si può fare, anche intervenendo sui geni (quando però le metodiche saranno al sicuro da rischi e controindicazioni). Ma l'essenza dell'uomo deve rimanere. Si tratta – è chiaro di esemplificazioni – ma appare più umano un *Forest Gump* che uno scienziato costruito in laboratorio con la manipolazione genetica. Appare più convincente migliorare la salute delle persone senza alterarne i requisiti che ne costituiscono la personalità, l'essenza di uomo. Ancora una volta, per carità, una battuta come semplice esemplificazione. In TV sul finire degli anni Sessanta, fu intervistato il biologo teoretico Prof. Danielli, circa la possibilità di sintetizzare un DNA di persone geniali. Egli rispose, in modo molto arguto che, se questo fosse stato possibile, si sarebbe dovuto prevedere anche sintetizzare una buona percentuale di imbecilli. " *Ve lo immaginate che noia* – affermò - *un mondo abitato da soli geni* ". [Non penso che, a giudicare come il mondo intero si è comportato nel fronteggiare la pandemia da Covid- 19 si possa correre il rischio temuto dal Prof. Danielli. Infatti, e l'esempio è oggi sotto gli occhi di tutti: in epoca di epidemia da COVID – 19, persone dello spettacolo, uomini politici, anche affermati sia a livello nazionale che internazionale, minimizzano il problema della pandemia, arrivano a sostenere che le mascherine sono inutili, criticano perfino i Governi nel prendere misure di emergenza, di profilassi e di precauzione. Data la posizione di rilievo di queste persone sarebbe riduttivo affermare che si tratta di persone assolutamente inopportune. C'è qualcosa, senz'altro, che non funziona nelle menti di costoro. Ma ciò non coincide con le

deduzioni che provengono dai diversi tests psicologici per misurare l'intelligenza. Senza rendersene neppure conto, costoro, per la posizione che occupano, per l'audience che hanno, fanno un danno grave alle persone che si adeguano al loro pensiero. Ma la soluzione non è certo quella, seppure fosse in teoria possibile, di migliorare i loro circuiti nervosi, intervenendo suoi loro geni. Io infatti, ascoltandoli, ben conoscendo gli obiettivi politici, economici, di popolarità raggiunta, ritengo che siano solo affetti da gravi carenze culturali: e la cultura fa parte dell'Esposoma e non del Genoma].

BIBLIOGRAFIA

1) Strachan T., Goodship J., Chimey P. (2016) : Genetica e Genomica. Zanichelli Editore. Bologna.

2) Russel Peter J. (2014): Genetica. Un approccio molecolare. Pearson Editore. Milano.

3) Neal Ellis C. (2011): Inherited Cancer Syndromes. Springer Ed. New York. London.

4) Scopsi L., Gualandri V. (2006): Tumori e geni. Verducci editore. Roma.

5) Virginia P. Sibert (2017): Genetic skin disordres. Oxford University Press. London.

°°

Oltre la causalità, esiste anche la casualità che, comunque, non esclude sempre la causalità.

In questa parte del Capitolo affronterò il problema dell'Oncogenesi da più punti di osservazione che possono ridursi a due: 1) il primo punto di osservazione riguarda i fenomeni biomolecolari che avvengono all'interno del Genoma e che sono stati

trattati, seppure in modo schematico e sintetico nel Sesto Capitolo del presente volume on line. Vi comprendiamo fenomeni mutazionali ed epigenetici che si attuano nell'ambito della cellula staminale. Si tratta di una parte della Oncogenesi molto enfatizzata dalla Biologia Molecolare degli ultimi trent'anni e che appare definito di tipo *" riduzionistico "*, che non è necessariamente contrapposto 2) al secondo punto di osservazione che riguarda il *" sistema cancro "*, in cui l'Oncologia si riappropria del concetto di *" Sistema complesso "*, con riferimento non solo a quanto avviene nella singola cellula, ma all'intero tessuto canceroso che si va ad inserire in un quadro di patologia molto più articolata. In concreto la cellula neoplastica interagisce con il microambiente non solo tessutale locale ma con l'intero organismo.

La Teoria dei Quanti successivamente esposta, pertanto, è stata da me introdotta per esemplificare i *fattori casuali* che anche possono determinare situazioni di alterato biochimismo nel determinare mutazioni o modifiche di carattere epigenetico a livello della cellula staminale, accanto a fattori cancerogeni noti e che definisco, invece, *causati* (da fattore inquinanti ambientali, da agente tossico lavorativo, chimico, fisico, biologico, da fattori di abitudini dietetiche e di vita). Il richiamo al *" Principio di indeterminazione "* di Eisemberg è evidente. La ipotesi che le alterazioni molecolari delle cellule neoplastiche possano anche trovare origine da parte delle particelle subatomiche è prevalentemente di tipo speculativo, anche se uscendo dalle ipotesi di carattere filosofico, esperimenti fatti nell'ambito della Meccanica Quantica abbinata alla Biologia (Biologia Quantica), possono anche suffragare l'origine di alcuni fenomeni cancerosi da parte di elementi sub-atomici che vanno ad interferire con il DNA.

Sul versante della complessità del *" Sistema Cancro "*, sarà mia preoccupazione partire da più recenti studi di Oncologia che attribuiscono importanza non solo alla patologia della cellula staminale ma anche al tessuto dove la cellula staminale si va ad inserire come *nicchia* del tessuto *stromale* sia a livello di tumore primitivo che

di sede di metastasi. Vedremo successivamente cosa dicono le ricerche e gli studi scientifici sull'argomento. Si anticipa che sono ipotizzati ed in parte anche dimostrati due tipi di meccanismi atti a favorire l'insorgenza e la metastatizzazione di un tumore: a partenza rispettivamente dalla cellula staminale trasformata che induce trasformazioni nello stroma, sia da parte dello stroma verso la cellula staminale. Le nicchie staminali di norma tengono la cellula staminale in istato di quiescenza, secondo un meccanismo che può essere alterato e che, quindi, può dall'esterno (lo stroma) della cellula alterare il predetto *equilibrio* così come, viceversa, alterazioni che da parte della cellula staminale agiscono sullo stroma della nicchia staminale, e , quindi, tendono a modificare lo stroma in senso favorente la cellula modificata, facilitando la sua cancerizzazione e la capacità di dare origine a metastasi. Si tratta, anche in questo caso di modifiche anche in senso mutageno o epigenetico dello stroma che racchiude la nicchia staminale. In concreto la perdita di " segregazione e di quiescenza " della cellula staminale da parte dello stroma può concorrere allo sviluppo di una neoplasia.

E riprendiamo il discorso sul concetto di *casualità.*

Come già scritto in precedenza a proposito della esposizione del medesimo concetto, non si tratta di un gioco di parole ma di quanto avviene in Biologia, in Patologia Medica, in Oncogenesi.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

IL CASO

Cominciamo dal lancio delle monete e dei dadi che costituiscono tipici esempi sia del " CASO " che della " PROBABILITA'. Testa o croce costituisce l'alternativa del lancio delle monete (Ian Stewart) (1 – 2). Diverse combinazioni numeriche provengono da lancio di due dadi. Sia le monete sia i dadi poi possono essere " sbilanciati ": circostanza che conosce bene chi bara nel gioco. Per le monete, gli esseri umani non riescono a lanciare una moneta con la stessa precisione di una

macchina. Soprattutto le persone lanciano sempre le monete facendole partire con la testa in alto. Iniziamo con testa o croce, a caso, e questo uniforma le probabilità di ottenere testa o croce e quindi il risultato è (molto vicino) a cinquanta e cinquanta. Non è il lancio che crea probabilità uguali; è la randomiz- zazione inconscia eseguita dalla persona che lancia la moneta quando la mette sul dorso del pollice prima di lanciarla. Se s volesse ottenere un leggero vantaggio, ci si potrebbe esercitare nel lancio di precisione fino a quando non si diventa davvero bravi e poi iniziare sempre nello stesso modo (testa o croce) in cui si desidera che essa atterri. D'altra parte, la procedura abituale del lancio delle monete evita elegantemente questa possibilità introducendo un ulteriore elemento di casualità: una persona lancia la moneta e l'altra persona contestualmente sceglie " testa " o " croce " mentre la moneta è in aria. Dal momento che la persona che lancia la moneta non sa in anticipo cosa sceglierà l'altra persona, non può influenzare l'esito scegliendo come lanciare, in modo *furbesco*, la moneta. Un lancio di un dado è più complicato ed ha un maggior numero di esiti possibili. E si cercherà di affrontare, comunque, il problema in modo analogo. Esaminiamo il fattore più importante nel determinare quale faccia mostrerà il dado. Ci sono molte possibilità. Si pensi a quale velocità il dado ruota per aria. Si pensi ancora a quante volte il dado rimbalzi sulla superficie su cui è lanciato. Nel 2012 Marcin Kapitaniak e colleghi hanno sviluppato un modello matematico dettagliato di un dado che rotola , contemplando anche fattori come la resistenza dell'aria e l'attrito. Essi hanno modellato il dado come un cubo matematicamente e geometricamente perfetto con vertici non arrotondati. Per mettere alla prova il modello, essi hanno filmato ad alta velocità i dadi mentre rotolavano. Hanno così scoperto che nessuno dei suddetti fattori è importante quanto, invece, una cosa molto più semplice: la posizione iniziale del dado. Se teniamo il dado con la faccia 1 in alto, il tiro del dado dà come risultato 1 leggermente più spesso di qualunque altro risultato; per simmetria lo stesso vale anche per tutti gli altri numeri. Nella classica ipotesi di un dado bilanciato (oseremo dire non truccato) ogni faccia ha la stessa probabilità di

1/6 = 0,167 di uscire. Il modello teorico di M. Kapitaniak ed altri mostra che nel caso estremo in cui il tavolo su cui viene lanciato il dado sia morbido ed il dado non rimbalzi, la faccia che si trovava in alto all'inizio finisce in alto con la probabilità di 0,558, ben maggiore del caso " bilanciato ". Con l'ipotesi più realistica di quattro o cinque rimbalzi, questa probabilità diventa 0,199, ancora significativamente maggiore. Solo quando il dado ruota molto velocemente o rimbalza circa venti volte, la probabilità prevista si avvicina a 0,167. Gli esperimenti ripetuti con uno speciale dispositivo meccanico per lanciare i dadi con una velocità, una direzione ed una posizione iniziale determinate in modo molto preciso hanno mostrato un comportamento simile. Supponiamo che tre sperimentatori stiano lanciando monete. I risultati sono casuali. Ma le monete o i dispositivi che le lanciano sono stati progettati in qualche modo perché diano risultati altamente correlati. Allora: Alice e Bob ottengono lo stesso risultato il 95 % delle volte; Bob e Charlie ottengono lo stesso risultato il 95 % delle volte. Quindi Alice e Bob differiscono nel 5 % dei tiri e, analogamente Bob e Charlie differiscono nel 5 % dei tiri. Pertanto Alice e Charlie possono ottenere risultati diversi al massimo nel 5 % + 5 % = 10 % dei lanci, cioè devono ottenere lo stesso risultato il 90 % delle volte. Questo fenomeno è definito " disuguaglianze di Boole e Frechet ". La biologia molecolare e la tossicologia ci insegnano che le molecole interagiscono anche per corrispondenza sterica, rapporto agente – recettore. Un agente si lega ad un recettore della membrana cellulare dove attiva una chinasi che, a sua volta, innesca un meccanismo di trasmissione della informazione al DNA nucleare che può rispondere mediante la sintesi di una proteina. Agenti tossici provenienti dall'ambiente esterno al corpo umano e veicolati attraverso il sangue possono raggiungere il nucleo cellulare e determinare modifiche del DNA. In entrambi i casi, le molecole sono veicolate in un mezzo liquido (il sangue, la parte fluida dei citoplasma cellulare). In condizioni di dosaggio massivo possiamo essere abbastanza certi che: nel primo caso venga attivato il sistema recettoriale chinasico della membrana cdellulare; e nel secondo caso l'agente raggiunge il DNA nucleare dove interagisce con esso, potendo

causare una mutazione che potrà o meno essere riparata dai sistemi enzimatici di riparo del DNA. Nella eventualità, invece, di dosaggio non massivo: nel primo caso l'agente potrebbe imbattersi, per esempio, in concorrenza con altri agenti secondo un meccanismo di antagonismo competitivo; nel secondo caso, invece, l'agente tossico, anche se in piccole dosi, potrebbe produrre modifiche del DNA che potrebbero essere non corrette dai meccanismi enzimatici di riparo del DNA- Appare evidente che in tutte le eventualità appena sopra esemplificate, pur nel rispetto delle leggi chimiche e fisiche, l'effetto degli agenti può essere differente a seguito di aventi anche in parte casuale. I progressi della Biologia Molecolare poi in futuro non remoto potrebbero illuminarci sulle cause di questi differenti comportamenti. Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze chi scrive ritiene di poter confermare come buona l'ipotesi che, nelle dinamiche della biochimica, possono intervenire anche fenomeni casuali, correlati in parte ai movimenti delle molecole in un mezzo fluido (nella fattispecie il sangue ed il citoplasma cellulare).

Per comprendere con un esempio pratico che in natura, in fisica, in chimica, in biologia possono determinarsi eventi anche casuali che possono viaggiare oppure no insieme a fenomeni causali (di un evento), mi pare appropriato fare l'esempio della *lampada lamp* (3).

La lampada lava (o lampada Astro), detta anche lava lamp, è un oggetto di design decorativo creata nel 1963 Edward Craven Walker", fondatore dell'azienda inglese di lampade. Il nome della lampada prende ispirazione dalla lava a corda (lava pahoehoe), la cui conformazione ricorda quella delle sinuose forme di cera.

Un composto di oli minerali, cera di paraffinaTetracloruro_di_carbonio" \o "Tetracloruro di carbonio" è versato nell'acqua contenuta in un recipiente di vetro dalla caratteristica forma affusolata. La cera, essendo a più bassa densità rispetto all'acqua, tende a disporsi in superficie ma, combinata al tetracloruro di carbonio (più pesante nonché non infiammabile), permette al composto di rimanere in immersione. La presenza di una lampadina a incandescenza \ o "Lampada alogena" inserita alla base della lampada riscalda i liquidi modificandone densità e consistenza; grazie alla capacità di espansione della cera il composto tende ad alleggerirsi e a divenire più fluido; questo nuovo stato innesca un movimento verso

l'alto e il distacco di porzioni di cera. Una volta giunto nella parte superiore del contenitore il composto si raffredda e la sua densità aumenta, il che causa di conseguenza una ricaduta verso il basso. Le frazioni di cera in caduta sul fondo vengono ricompattate grazie alla presenza di un cavetto metallico inserito alla base della lampada che rompe la tensione superficiale del composto. Questo fenomeno circolare presenta delle similarità al processo conosciuto come " Instabilità di Rayleigh-Taylor ".

L'instabilità di Rayleigh–Taylor, o instabilità RT è un'instabilità di un'interfaccia "chimica che avviene quando il fluido più leggero spinge il fluido più pesante. Esempi di ciò sono il comportamento dell'acqua sospesa sopra l'olio, il "Fungo atomico" esplosioni di Supernova nella quale il gas del nucleo che si espande viene accelerato contro il gas più denso dei gusci esterni, instabilità nei reattori di fusione al plasma e a confinamento inerziale ".

Con una lampadina di 25-40 watt ci vogliono circa 45 - 60 minuti per innescare il tipico movimento della cera verso l'alto. I tempi sono molto più lunghi – anche 2-3 ore – se la lampada è lasciata per prolungati periodi in un ambiente a bassa temperatura.

Quando la cera è in uno stato fluido la lampada non deve essere scossa o gettata a terra poiché movimenti bruschi possono innescare un processo di "Emulsione" emulsione che potrebbe far perdere ai liquidi la loro naturale trasparenza. Una parziale scomposizione degli agglomerati di cera rientra nel normale ciclo di riscaldamento-raffreddamento. Per ricompattare la cera è consigliato spegnere la lampada e aspettare alcune ore per far sì che la cera si raccolga sul fondo del contenitore di vetro. In alcuni casi eccezionali saranno necessari svariati cicli di riscaldamento e raffreddamento prima che si ristabilisca l'originale nitidezza dei fluidi.

I parametri densità, qualità e quantità dei componenti (olii minerali, cera di paraffina, tetracloruro di carbonio, acqua, forma del recipiente), temperatura (il cui rialzo è determinato dalla lampada alogena o a incandescenza inserita alla base della lampada) influiscono sui movimenti della cera. Movimenti della lampada, per esempio disposta su una superficie rotante lentamente con moto inerziale possono incidere anch'essi sui movimenti della cera, mentre, come si è scritto sopra, movimenti bruschi, che comportano una accelerazione o una deacellerazione fino ad una frenata della superficie rotante, possono innescare processi di emulsione. [Ricordo l'esempio citato da Galileo Galilei in un brano famosissimo " *Se stiamo all'interno di una grossa nave, non c'è alcun esperimento che ci possa dire se la nave si stia muovendo a velocità costante (* con moto inerziale: il periodo non corsivo è mio *), senza sobbalzi, sul mare liscio oppure sia ancora nel porto. Camminando non faremo più fatica muovendoci in un senso o nell'altro per il fatto che la nave sta viaggiando di quanto faremmo se stesse ferma, e se lasceremo cadere un oggetto,*

questo atterrerà dritto ai nostri piedi, e non rimarrà indietro perché la nave nel frattempo si è spostata]. Una fonte di calore esterno o un perfrigerazione determinano una variazione di temperatura che influisce sul movimento delle particelle di cera.

Se consideriamo la lampada lava come un " *sistema chiuso* ", possiamo verificare che esso è composto da contenitore di vetro, olii minerali, cera di paraffina e tetracloruro di carbonio, lampadina alogena o a incandescenza, cavetto metallico alla base del contenitore di vetro per ricompattare le frazioni di cera. I movimenti delle particelle di cera sono casuali, rispondendo comunque a leggi fisiche e fisico-chimiche. Ma, " *fenomeni esterni* ", come la variazione della temperatura nell'ambiente dove è collocata la lampada lava o movimenti lenti oppure bruschi possono influire sul movimento delle particelle di cera oppure, come nella seconda ipotesi (movimenti bruschi) dare origine ad emulsioni. Chiameremo queste variabili " *variabili note* " perché possiamo immediatamente percepirle attraverso i nostri sensi (i nostri recettori della temperatura corporea, nostro organo della vista che percepisce il movimento lento oppure brusco della superficie dove è appoggiata la lampada).

Anche un mal funzionamento della lampada alogena o artificiale per un suo difetto di costruzione (quindi comunque all'interno sempre di quello che abbiamo definito " *sistema chiuso* ") oppure dell'impianto elettrico dell'abitazione dove è collocata la lampada cera (quindi dall'esterno del " *sistema chiuso* "), con sbalzi di tensione che causano abbassamento di tensione della lampada alogena o incandescenza variandone la emissione di calore, come si può verificare, causano modifiche nei movimenti delle particelle di cera. Definiremo questi fattori "*variabili nascoste* ", perché non le percepiamo attraverso i nostri sensi (come nel caso precedente) ma ce renderemo conto successivamente o attraverso il confronto con una lampada lava ben funzionante, perché con lampada alogena o a incandescenza costruita a regola d'arte, oppure perché lo stesso modello di lampada che osserviamo a casa di un nostro amico ha dei movimenti più belli e veloci delle particelle di cera dove la lampada lava è stata costruita a regola d'arte e l'impianto elettrico della sua abitazione è perfettamente funzionante. E le chiameremo " *variabili nascoste* " per anticipare quanto dedotto successivamente circa il movimento casuale delle particelle nella concezione della meccanica quantistica.

Una caduta della lampada per terra poi, causerà la sua rottura che possiamo definire " *catastrofe* " (vedremo insieme, successivamente, perché ho dato tale denominazione a questo fenomeno).

La prova che la lampada lava causa fenomeni casuali irriproducibili è data dal fatto che, di recente, si è ritenuto di utilizzarla contro gli attacchi degli hacker in Informatica.

Infatti, se un attaccante riesce a replicare la formula con la quale il computer ha creato la sequenza di numeri pseudo-casuali per generare la chiave crittografica, è anche in grado di ricreare un'altra chiave identica, vanificando il sistema di sicurezza crittografica. Per questo, nel mercato di chi gestisce sistemi crittografici le sequenze iniziali di numeri realmente casuali sono molto preziose. E ne servono tantissimi: alcuni milioni ogni giorno, creati e aggregati in modo che non esista nessun possibile schema replicabile. Qui entra in gioco il muro di Lava Lamp (Un muro adornato con 100 lava lamp nella hall di Cloudflare, un'azienda di sicurezza informatica di San Francisco, in California, protegge milioni di utenti che navigano in Internet): le fluttuazioni e le lente trasformazioni della cera di paraffina sono la garanzia di un'assoluta impossibilità di ricostruirne l'origine, la prova che i semi sono privi di qualsiasi schema. Un flusso di numeri puramente a caso, materia prima perfetta e preziosissima per far crescere e generare miliardi di chiavi crittografiche usa e getta, da utilizzare nelle connessioni sicure di Internet. Un lavoro insospettabile per quelle Lava Lamp che hanno reso psichedelica l'adolescenza di una generazione.

Internet è un mezzo tanto potente quanto pericoloso. Se da un lato l'intero scibile umano è alla portata di un semplice clic e le distanze per comunicare e condividere informazioni si azzerano, dall'altro tanta potenza implica anche maggiori potenziali danni da parte dei malintenzionati, che potrebbero anche, nel peggiore dei casi, arrivare a raggiungere scala globale.

Attacchi di hacker pronti a rubare i dati sensibili degli utenti, cyber criminali che attuano truffe e rubano soldi dai conti, pirateria informatica che viola il copyright e ancora problemi di sicurezza e rischi di spionaggio diventano tutte attività di molto più facili e di rapida esecuzione.

Con il crescere di Internet e l'incremento del suo utilizzo è apparsa sempre più chiara la necessità di proteggere gli utenti e i loro dati, per questo aziende e governi investono continuamente sugli algoritmi di criptografia. I dati vengono codificati e solo chi possiede la giusta chiave può accedervi, ma trovare quella migliore non sempre è facile. Una buona chiave crittografia deve essere genuinamente casuale così che sia praticamente impossibile per un hacker ricostruirla e quindi utilizzarla per decifrare dati e informazioni.

In questo contesto entrano in gioco le *“ lampade lava*". Un muro adornato con 100 lava lamp nella hall di Cloudflare, un'azienda di sicurezza informatica di San Francisco, in California, protegge milioni di utenti che navigano in Internet.

Per capire come la (finta) lava nelle 100 lampade lava possa aiutare a garantire la sicurezza in rete e la creazione di chiavi crittografiche a prova di hacker, bisogna fare un passo indietro e comprendere il concetto casualità in informatica o " *randomness*". L’anima della crittografia, infatti, è il caos, o meglio la casualità. Affinché una chiave crittografica sia efficace, deve essere genuinamente casuale e quindi non prodotta partendo da calcoli (algoritmi), i quali, per quanto complessi ed elaborati, corrono sempre potenzialmente il rischio di essere "*ricostruiti*" e quindi sfruttati per calcolare a ritroso le chiavi di sicurezza con essi generate.

Molti potrebbero pensare che i PC siano in grado di generare numeri random o casuali ma così non è. Esistono algoritmi per la generazione di numeri casuali, ma ognuno di essi ha bisogno di un *“ seed “*, letteralmente un "seme", che solitamente è il timestamp temporale, l'orario e il giorno in cui viene generata la richiesta o il clock stesso del processore. Anche utilizzando un algoritmo molto complesso, quindi, i numeri non saranno mai realmente casuali. A un hacker esperto basterà trovare il seed utilizzato (quindi, ad esempio, ipotizzare il timestamp al momento della generazione del numero casuale) e risalire all'algoritmo impiegato, per generare esattamente gli stessi numeri e pertanto trovare la chiave crittografica elaborata in questo modo.

La verità è quindi che i computer non sono in grado di generare numeri casuali, ma solo pseudo - casuali, molto utili per programmi di base o per estrazioni della lotteria, ma assolutamente non in grado di assicurare la generazione di chiavi di crittografia imprevedibili e sicure al 100%.

Se i PC sono "*cattivi portatori*" di casualità, il mondo in cui viviamo invece è una fonte inesauribile di caos che può garantire la nostra sicurezza in Internet. Sarà sufficiente prendere un input o una serie di input dal mondo esterno, generati in modo assolutamente casuale, e usare quel valore come seed per lanciare un algoritmo: nessun hacker potrà così individuare il valore iniziale, se si sceglie la misura di decadimento radioattivo di un atomo, il rumore atmosferico, il modo in cui

un grosso numero di utenti digita sulla tastiera dei propri notebook o, ancora, il movimento caotico delle bolle di una lava lamp.

Nei sistemi biologici esistono di continuo fenomeni casuali (4- 5 – 6). Ciò, del resto, appare confermato dal celebre Jaques Monod (7) che, addirittura, sostenne nel suo celebre libro " *Il caso e la necessità* " che l'origine della vita terestre è stato un fenomeno dovuto al caso (casuale) dove, però, le particelle si sono aggregate secondo leggi biochimiche e biofisiche (necessità). Realmente chi oggi, a differenza, forse di Jaques Monod crede in un Essere Superiore, creatore del Tutto, in base alle conoscenze scientifiche che ha, può dedurre che Dio non solo, nell'atto della creazione dell'essere umano, ha donato il " *libero arbitrio* ", che però è soggetto alle leggi etiche, che sempre Dio ha dato e sempre che l'essere umano intenda rispettare queste leggi, ma nella medesima creazione dell'Universo (o di tanti Universi, come teorizzano alcuni astrofisici) Dio ha creato delle leggi fisiche, chimiche, biologiche all'interno di un Caos, comunque, permanente: una specie di " *libero arbitrio* " dato all'energia ed alle sostanze (dove sappiamo che $E = m \cdot v^2$. Solo un teologo che abbia conoscenza dei progressi della Fisica Atomica e dell'Astrofisica riuscirebbe in parte a spiegarci la frase celebre di Albert Einstein " *Dio non gioca a dadi* ". [Personalmente, pur colmo di errori che ho commesso, non mi è mai capitato, guardandomi intorno ed osservando la natura e comunque le cose del mondo, di dubitare mai e poi mai dell'esistenza di Dio. E temo il Suo giudizio per non avere mai mancato di fede ma di avere spesso violato le Sue Leggi. Potrei, proprio per questo motivo, essere trattato con maggiore severità] (8 – 9- 10 -11 – 12 – 13).

BIBLIOGRAFIA

1) Stewart I.: Dio gioca a dadi? La nuova matematica del caos. Edizioni Bolleti Boringhieri. 2017. Torino.

2) Stewart I.: I dadi giocano a Dio. La matematica dell'incertezza. Einaudi Editore. 2019. Torino.

3) Dal web: Ecco come la lampada decorativa lava è utilizzata per crittografare Internet

4) Dario Antiseri: Ragioni della razionalità. Rubbettino Editore, 2005.

5) AA. VV.: Caso, necessità, libertà, (Seminari 1997-98), Editore CUEN, 1998.

6) M.Gell-Mann: Il quark e il giaguaro, Edizioni Bollati Boringhieri. 1996. Torino.

7) Monod J. : Il caso e la necessità, Edizioni Mondadori. 1997. Milano.

8) Prigogine I., Stengers I. : La nuova alleanza. (Metamorfosi della scienza). Einaudi Editore. 1993. Torino.

9) Prigogine I. : La fine delle certezze. Bollati Boringhieri Edizioni. 2003. Torino.

10) Prigogine I.: , Le leggi del caos, Roma-Bari, Laterza Edizioni. 2006. Bari.

11) Emanuele Severino, Legge e caso, Edizioni Adelphi, 1993. Milano.

12) Azzolini V.: Risposta a Monod, caso e necessità: dilemma inconsistente, Editore MEB, 1980.

13) Tonini V.: La vita e la ragione: Dialogo sul caso e la necessità, Editore Bulzoni. 1973.

****