

2. Maggio

**L'inquinamento atmosferico favorisce la proliferazione di cellule mutate che preesistono nel polmone, il cancro non è dovuto all'induzione di nuove mutazioni**

*Perché un ecologista venga eletto presidente,  
bisogna che gli alberi votino.*  
Coluche

L'inquinamento atmosferico provoca milioni di morti in tutto il mondo ogni anno, di cui oltre **250.000** a causa di un *micidiale adenocarcinoma*. Ma ad oggi è stato difficile indagare su come l'inquinamento atmosferico scateni il cancro, in parte perché i suoi effetti sono meno pronunciati di quelli di agenti cancerogeni meglio studiati come il fumo di tabacco o la luce ultravioletta.

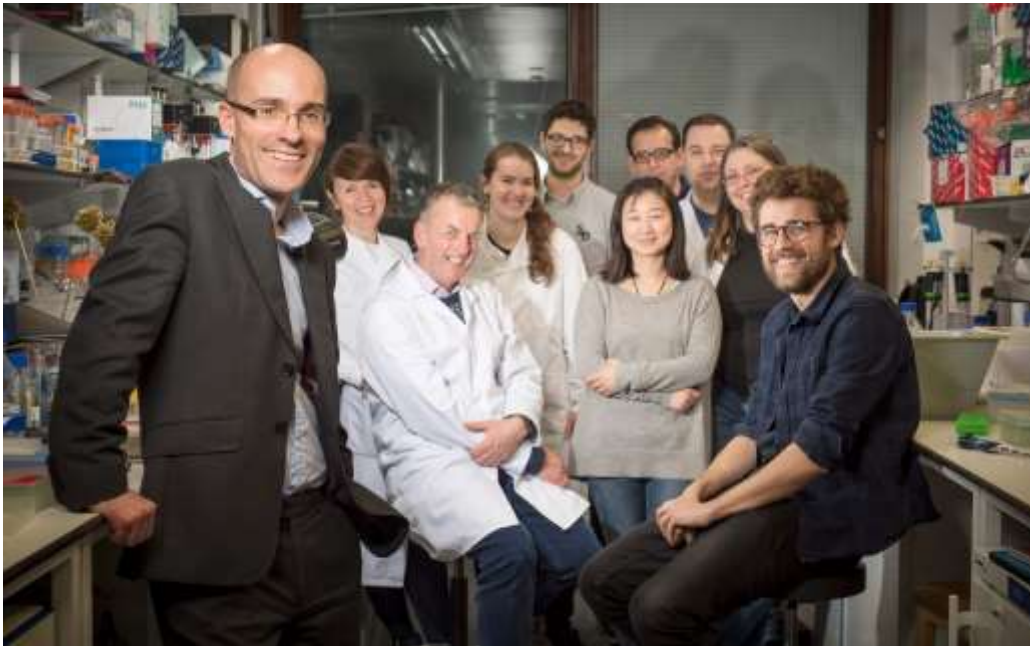


**Serena Nik-Zainal**, genetista medica presso *l'Università di Cambridge, nel Regno Unito*, tuttavia, ritiene in un report recente pubblicato su *Nature* il 5 aprile (*Teitsworth TS et al , Water splitting with silicon p-i-n superlattices suspended in solution. Nature. 2023 Feb;614(7947):270-274*) possa fornire un meccanismo che potrebbe applicarsi ai tumori causati dall'esposizione ambientale e che un giorno potrebbero portare a modi per prevenirli.

L'idea (ipotesi) è che l'esposizione ad agenti cancerogeni potrebbe promuovere il cancro senza in realtà fare nulla al DNA in altre parole l' inquinamento atmosferico potrebbe causare il cancro ai polmoni non mutando il DNA, ma creando un ambiente infiammato che incoraggia la proliferazione di cellule con mutazioni già esistenti che guidano il cancro,



Per confermare questo meccanismo **Charles Swanton** ed il *team del Francis Crick Institute*



di Londra ha “setacciato” dati ambientali ed epidemiologici da **Regno Unito, Canada, Corea del Sud e Taiwan**.

Per diminuire il contributo del fumo di tabacco ai dati, il team si è concentrato sui tumori polmonari che portavano mutazioni correlate al **gene chiamato EGFR**. Queste mutazioni sono più comuni nei tumori polmonari nelle persone che non hanno mai fumato rispetto a quelle nei fumatori.

Il team ha scoperto che i tumori polmonari portatori di **mutazioni EGFR** erano associati all'esposizione all'inquinamento atmosferico sotto forma di **particelle inalabili** con un diametro di 2,5 micrometri o meno, meno di un decimo della larghezza del granello medio di polline. Tale inquinamento è emesso dai **motori a combustione interna, dalle centrali elettriche a carbone e dalla combustione della legna**.

Per saperne di più, il team ha **ingegnerizzato topi di laboratorio portatori di una mutazione EGFR associata al cancro umano**.

I topi esposti a particelle simili a quelle trovate nell'inquinamento atmosferico avevano maggiori probabilità di sviluppare tumori polmonari rispetto ai topi di controllo non esposti.

Ma nonostante i più alti tassi di cancro ai polmoni, i topi non hanno mostrato un aumento del numero di mutazioni nelle loro cellule polmonari. Invece, c'erano segni di una risposta infiammatoria prolungata che è durata per settimane dopo l'esposizione alle particelle. Alcune delle cellule immunitarie che si sono riversate nei polmoni hanno espresso una proteina che promuove l'infiammazione: **IL-16**.

Il trattamento con un anticorpo che blocca **IL-16** ha ridotto la loro incidenza di cancro ai polmoni.

**Allan Balmain** del *Università della California, a San Francisco*



Conferma che nel loro insieme, i risultati suggeriscono che l'inquinamento atmosferico favorisce la proliferazione di cellule mutate che già esistono nel polmone, potenzialmente come conseguenza di errori del DNA che si accumulano durante l'invecchiamento e conferma l'ipotesi che il principale meccanismo con cui l'inquinamento atmosferico provoca il cancro non è dovuto all'induzione di nuove mutazioni e che una infiammazione prolungata che diventa cronica è essenziale per far crescere queste cellule mutate in tumori.

**Inigo Marticorena** ed il team del *Wellcome Trust Sanger Institute di Cambridge*



in studi precedenti ha dimostrato hanno scoperto che le cellule portatrici di mutazioni associate al cancro si trovano talvolta nei tessuti sani

*Marticorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, Wedge DC, Fullam A, Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L, Menzies A, Widaa S, Stratton MR, Jones PH, Campbell PJ. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science. 2015 May 22;348(6237):880-6.*

*Il modo in cui le mutazioni somatiche si accumulano nelle cellule normali è fondamentale per comprendere lo sviluppo del cancro, ma è poco conosciuto. Il team di Cambridge ha eseguito il sequenziamento ultraprofondo di **74 geni del cancro** in piccole biopsie (da 0,8 a 4,7 millimetri quadrati) di pelle normale. Attraverso **234 biopsie** di epidermide palpebrale esposta al sole di quattro individui, il carico di mutazioni somatiche era in media da due a sei mutazioni per megabase per cellula, simile a quello osservato in molti tumori, e presentava segni caratteristici di esposizione alla luce*

ultravioletta. Sorprendentemente, più geni del cancro sono sottoposti a una forte selezione positiva anche nella pelle fisiologicamente normale, inclusa la maggior parte dei fattori chiave dei carcinomi cutanei a cellule squamose. **Mutazioni selezionate positivamente sono state trovate nel 18-32% delle normali cellule della pelle con una densità di ~ 140 mutazioni driver per centimetro quadrato.** E così stata descritta la variabilità nel panorama dei driver tra gli individui e la variabilità nelle dimensioni delle espansioni clonali tra i geni. Pertanto, la pelle invecchiata esposta al sole è un mosaico di migliaia di cloni in evoluzione con oltre un quarto delle cellule portatrici di mutazioni cancerogene pur mantenendo le funzioni fisiologiche dell'epidermide.

Il team di **Swanton** ha esaminato la frequenza delle **mutazioni dell'EGFR** nel tessuto polmonare non canceroso e hanno scoperto che erano presenti in circa **una cellula su 600.000.**

**Emilia Lim**, genomicista del team in una conferenza stampa ha stigmatizzato il risultato confermando : "*Sono rari, ma esistono.*"



I risultati del cancro del polmone combaciano con i risultati precedenti di **Balmain** che hanno testato 20 agenti cancerogeni umani noti o sospetti e hanno scoperto che la maggior parte di essi non ha aumentato il numero di mutazioni del DNA nei topi

*Riva L, et al **The mutational signature profile of known and suspected human carcinogens in mice.** Nat Genet. 2020 Nov;52(11):1189-1197.*

Balmain è convinto che c'è una crescente consapevolezza che le sostanze che promuovono il cancro non devono agire alterando direttamente le sequenze del DNA, e il suo laboratorio sta lavorando per sviluppare test per agenti cancerogeni che non si basano sulla ricerca di nuove mutazioni.

La domanda cruciale è come impedire che le cellule portatrici di mutazioni vengano attivate da fattori ambientali come l'inquinamento atmosferico. Con milioni di persone esposte a livelli elevati di inquinamento atmosferico, non è possibile trattarle tutte con farmaci che bloccano **l'IL-18**: sarebbe costoso e i farmaci potrebbero causare effetti collaterali indesiderati in persone altrimenti sane. **Balmain** suggerisce che semplici interventi dietetici che combattono l'infiammazione potrebbero essere in grado di ridurre il rischio di alcuni tumori esorta pertanto a rivisitare e indagare dettagliatamente i migliori (potenziali) fattori dietetici che si potrebbero assumere e che potrebbero essere utili nella prevenzione delle malattie maligne.

Personalmente "deluso" ho deciso di utilizzare questo pomeriggio del primo maggio ed il sound track del concertone, per sapere qualcosa di più del EGFR e provare a raccontarlo domani.

To be continued...

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 Maggio 2022

*Mentre preoccupanti focolai si riaccendono un po' dovunque varianti e sottovarianti di Omicron sono arrivate da pochi giorni anche in Italia*

**La variante Omicron BA.4 è arrivata.** E' stata isolata per la prima volta in Italia a Monza poco più di due giorni fa dal laboratorio di Microbiologia dell'ospedale san Gerardo. Questa variante su cui da settimane sono concentrate le attenzioni dell'Organizzazione mondiale della sanità è stata individuata e genotipizzata analizzando il tampone di un paziente all'interno del laboratorio monzese inserito nella rete dei 17 centri lombardi che si occupano proprio dell'identificazione e dell'isolamento delle varianti analizzando a campione i tamponi che risultano positivi. Omicron BA.4 fa parte del lignaggio che attualmente terrorizza i milioni di abitanti di Pechino e Shanghai, isolata per la prima volta in Sudafrica già tra gennaio e febbraio e successivamente sequenziata anche in Inghilterra, Scozia, Danimarca ha dimostrato di essere estremamente contagiosa e praticamente imprevedibile.

**Per le attuali varianti, sottovarianti, ibridi da fusioni si teme che potrebbero implicare un impatto significativo sulla trasmissibilità, gravità e/o immunità; realisticamente potrebbero avere un impatto sulla situazione epidemiologica nell'Unione europea o nello Spazio economico europeo nei prossimi mesi. Il mantra che tutti ripetono è "Alta contagiosità, ma bassa gravità" con il tentativo da parte dei media di declassarla a "semplice 'raffreddore'".**

La variante di Wuhan aveva un indice di trasmissione (l'indice R con zero) di 2-3, cioè una persona era in grado di contagiare 2-3 persone. Omicron aveva un indice tra 12 e 13, mentre Omicron 2 aveva un indice R0 superiore del 30%, avvicinandosi a quello del morbillo, che è l'infezione più contagiosa che conosciamo. Intanto segnalo ( a futura memoria...) che pochi giorni fa il Laboratorio di genetica, citogenetica e diagnostica molecolare dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre. ha identificato una sottovariante di Omicron diversa da XE e XJ che comprende porzioni di BA.1 e Ba.2 ma con porzioni genomiche differenti per alcune mutazioni caratteristiche. Due nuovi ceppi di SARS-CoV-2, discendenti di uno spin-off già in rapida diffusione della variante in questione Omicron, sono aumentati nello stato di New York centrale, rappresentando oltre il 90% delle infezioni nel mese di aprile. Il Dipartimento della Salute dello Stato di New York ha dichiarato la scorsa settimana che BA.2.12 e BA.2.12.1 sono più contagiosi del loro genitore, la sottovariante Omicron BA.2, e "probabilmente contribuiscono all'aumento dei casi". Al 1° aprile, i tassi di infezione e ospedalizzazione nel centro di New York erano più del doppio della media statale. Nessuna prova finora suggerisce che queste ultime versioni di Omicron facciano ammalare le persone, ha affermato lo stato. La variante BA.2.12.1 ha una mutazione della proteina spike, L452Q, che ha aumentato l'infettività di una precedente variante di interesse, Lambda. BA.2.12.1 è stato identificato per la prima volta a metà gennaio in Canada, dove sono stati trovati 63 casi e alcuni casi sono stati rilevati in altri cinque paesi oltre agli Stati Uniti, ma solo con numeri a una cifra. Quasi tre residenti su cinque negli Stati Uniti sono stati infettati da SARS-CoV-2 entro febbraio, a conferma della velocità con cui la variante altamente contagiosa di Omicron è aumentata, secondo quanto riferito questa settimana dai Centers for Disease Control and Prevention. **A partire da settembre 2021**, i ricercatori hanno analizzato decine di migliaia di campioni di sangue raccolti ogni mese, misurando gli anticorpi generati dall'esposizione al virus ma non dai vaccini disponibili negli Stati Uniti. Da dicembre 2021 a febbraio, con il "decollo" di Omicron la percentuale di campioni con gli anticorpi è passata dal 34% al 58%. I dati sono apparsi il 26 aprile online come MMWR Early Release.

**La sieroprevalenza è stata testata per gli anticorpi anti-nucleocapside (anti-N), che sono prodotti in risposta all'infezione ma non sono prodotti in risposta ai vaccini COVID-19 attualmente autorizzati per l'uso di emergenza o approvati dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti** Questo rapporto ha utilizzato i dati dello studio sulla sieroprevalenza del laboratorio commerciale nazionale del CDC e dell'American Community Survey del 2018 per esaminare le tendenze statunitensi nella sieroprevalenza di SARS-CoV-2 indotta da infezioni nel periodo settembre 2021- febbraio 2022, per fascia di età. Questi dati sono importanti in quanto i metodi tradizionali di sorveglianza della malattia non intercettano tutti i casi di COVID-19 perché alcuni sono asintomatici, non diagnosticati o non segnalati; pertanto, la proporzione della popolazione con anticorpi SARS-CoV-2 (cioè sieroprevalenza) può migliorare la comprensione dell'incidenza a livello di popolazione di COVID-19. Inoltre questi risultati illustrano un alto tasso di infezione per la variante Omicron, soprattutto tra i bambini. Sempre il 26 aprile i ricercatori del Morbidity and Mortality

Weekly Report hanno riferito che nei bambini e negli adolescenti, i gruppi di età meno vaccinati, la percentuale è salita dal 45% al 75% . Vengono riportati altri studi che hanno dimostrato che i vaccini COVID-19 proteggono la maggior parte dei riceventi da malattie gravi, ma l'efficacia contro l'infezione, in particolare da Omicron, diminuisce. La sieropositività per gli anticorpi anti-N non deve essere interpretata come protezione da future infezioni. La vaccinazione rimane la strategia più sicura per prevenire le complicanze dell'infezione da SARS-CoV-2, compreso il ricovero in ospedale tra bambini e adulti. La vaccinazione COVID-19 dopo l'infezione fornisce una protezione aggiuntiva contro malattie gravi e ospedalizzazione **Contemporaneamente il Centers for Disease Control and Prevention hanno comunicato che il COVID-19 ha ridotto la frequenza con cui i bambini dell'asilo negli Stati Uniti hanno ricevuto tre vaccinazioni di routine durante l'anno scolastico 2020-21.** In 47 stati, le percentuali di coloro che ricevono il vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse acellulare; il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia; e il vaccino contro la varicella (varicella) È sceso a circa il 94% , appena al di sotto del 95% considerato necessario per mantenere l'immunità in tutta la popolazione. **Secondo un'analisi della Kaiser Family Foundation, circa 234.000 decessi negli Stati Uniti per COVID-19 dal giugno 2021 avrebbero potuto essere evitati se tutti gli adulti idonei avessero ricevuto la serie primaria di vaccinazioni.** Il bilancio del 60% di tutti i decessi per Covid-19 di allora e un quarto dei quasi 1 milione di morti negli Stati Uniti per COVID-19 dal 2020. A metà aprile 2022, quasi 1 milione di persone negli Stati Uniti sono morte di COVID-19. I vaccini COVID-19 gratuiti, sicuri e altamente efficaci sono stati ampiamente disponibili per tutti gli adulti negli Stati Uniti dall'inizio di maggio 2021. Gli adulti più anziani e ad alto rischio negli Stati Uniti hanno avuto accesso a questi vaccini mesi prima. Pertanto, entro giugno 2021, gli adulti avrebbero potuto essere completamente vaccinati e protetti dalla maggior parte dei casi di malattie gravi o decessi dovuti a COVID-19.

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 Maggio 2021**

*Si erano "dimenticati" dei bambini e degli adolescenti*