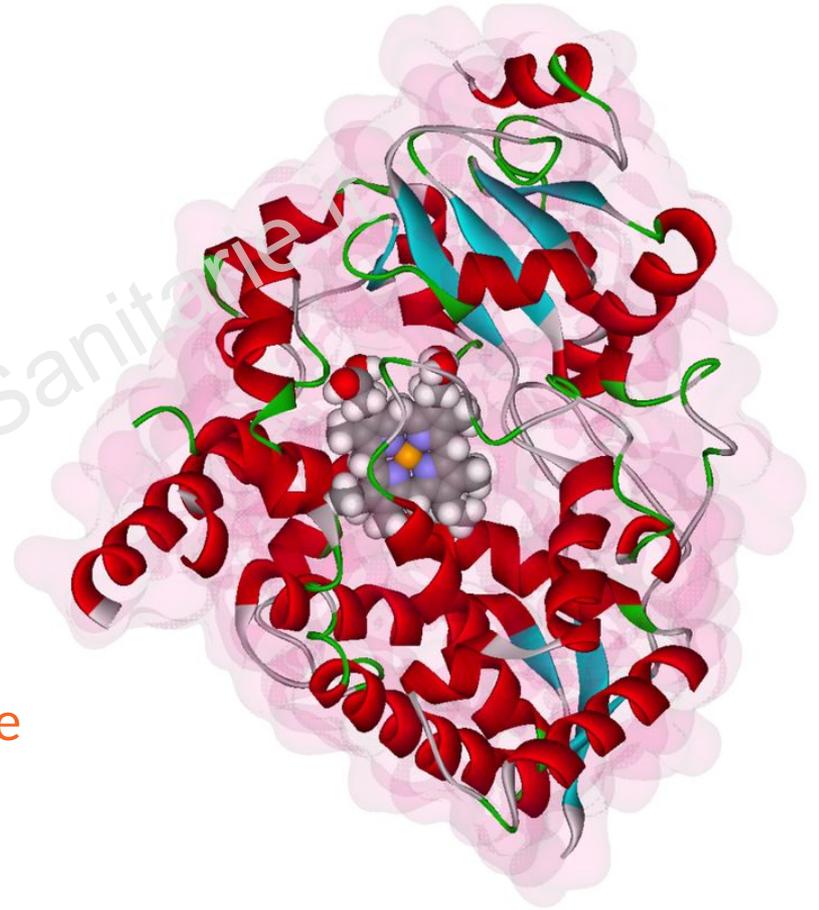
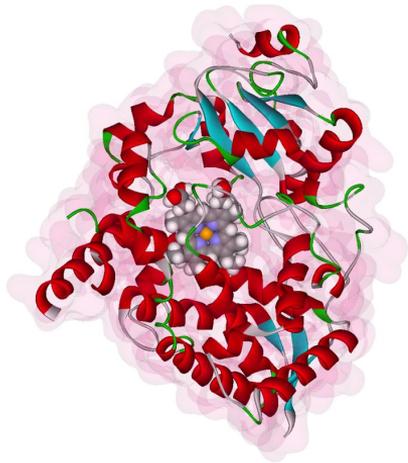


# XENOBIOTICI

MUTAGENESI AMBIENTALE

Mutazioni, mutageni e fonti di esposizione





# INDICE

**In copertina e su questa slide**  
**CYP3A4**

Uno dei più importanti enzimi coinvolti nel corpo umano (fegato ed intestino) nella degradazione di molte molecole xenobiotiche

By Own work. - From PDB 1W0E., Publika havaĵo,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1336345>

Sostanza tossica o genotossica

Le mutazioni

I mutageni fisici

I mutageni chimici: mutageni diretti, promutageni, i mutageni indiretti

Fonti di esposizione

D.L. 81/2008 - protezione da agenti cancerogeni e mutageni

Photo credits

---



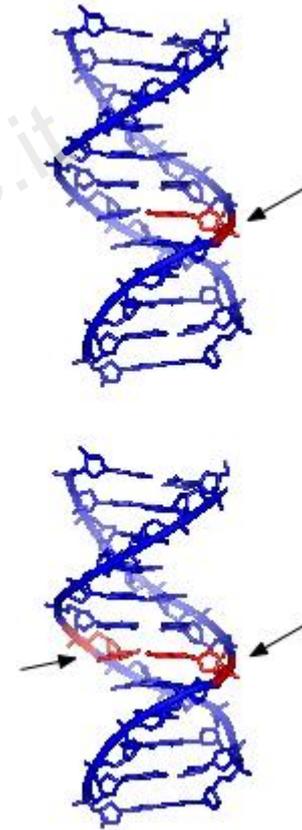
# Sostanza tossica o genotossica

BioTechnologiesSanitarie.it

# Tossicità e genotossicità

Partiamo prima di tutto con queste definizioni per chiarire bene le idee.

Esempio di danno al DNA ad una o entrambe le eliche potenzialmente prodotto da genotossine



1

# Genotossicità e cancerogenesi

Una sostanza tossica provoca nell'organismo **effetti più o meno gravi**, anche letali.

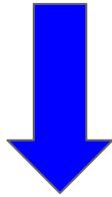
Una sostanza tossica è **genotossica** quando provoca cambiamenti nel DNA (**mutazioni**)

# Le mutazioni

BioTecnologieSanitarie.it

# Le mutazioni

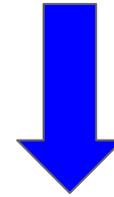
Mutazione nelle  
cellule somatiche



**provoca cancerogenesis**

Cioè tumori o patologie  
riconducibili ad alterazioni del  
DNA nello stesso individuo

Mutazione nelle  
cellule germinali



**viene ereditata**

Le conseguenze sono sulla  
progenie e nell'individuo in cui si  
sono verificate infertilità e aborti  
spontanei

# Le mutazioni

## Mutazioni geniche

sono anche mutazioni  
puntiformi e  
riguardano una  
singola base azotata  
(sostituzione  
inserzione  
delezione)

## Mutazioni cromosomiche

coinvolta la struttura  
anche di un intero  
cromosoma  
(aberrazione  
cromosomica)

## Mutazioni genomiche

variazioni del numero  
di cromosomi  
(poliploidia,  
aneuploidia...)

# Le mutazioni geniche

Le **mutazioni geniche** sono anche dette **puntiformi** perché riguardano una sola base azotata.

Cominciamo con il ricordare schematicamente la sintesi proteica per poter capire meglio gli eventuali danni.

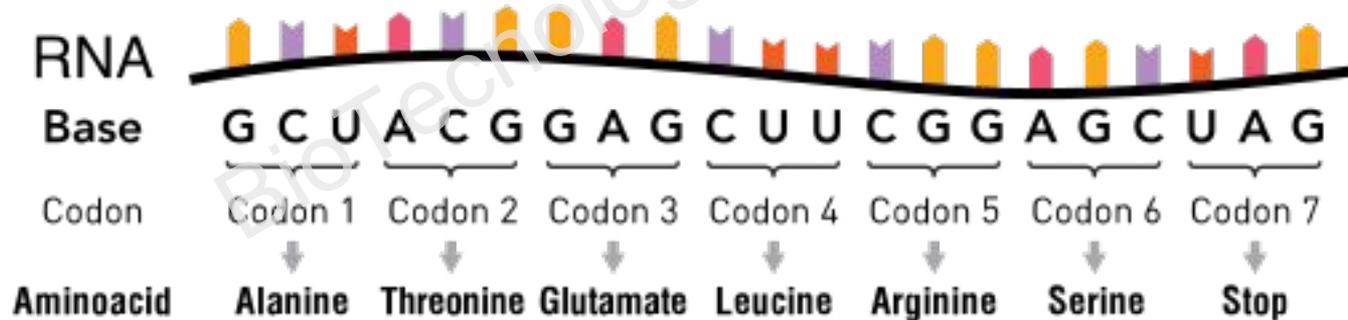
Nel nucleo avviene la trascrizione del DNA in una molecola di mRNA che passa nel citoplasma.

L'mRNA, utilizzando la struttura del ribosoma, riesce a tradurre il messaggio sintetizzando la proteina.

Il seguente [video](#), in inglese, ricorda in modo molto chiaro i singoli passaggi.

# Le mutazioni geniche

Quindi, se tutto procede normalmente l'mRNA trasferisce una sequenza di triplette di basi (codoni) ognuna delle quali corrisponde ad un aminoacido specifico.



2a

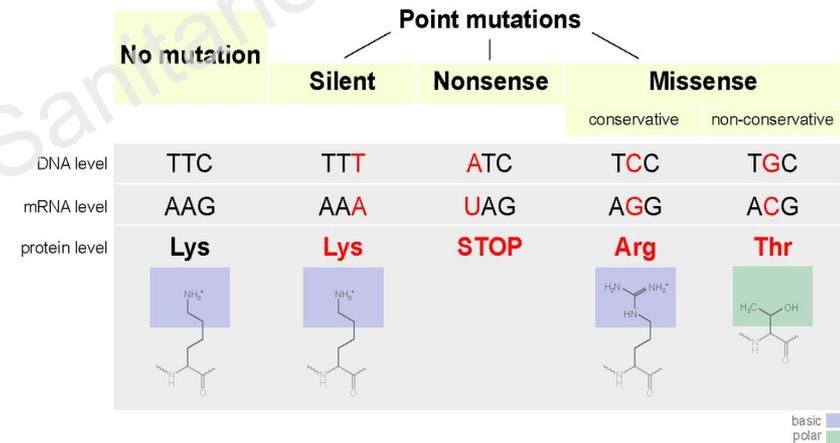
# Le mutazioni geniche

C'è però la possibilità che il DNA abbia subito la sostituzione di una singola base azotata.

Lo schema di lato evidenzia le mutazioni puntiformi per sostituzione.

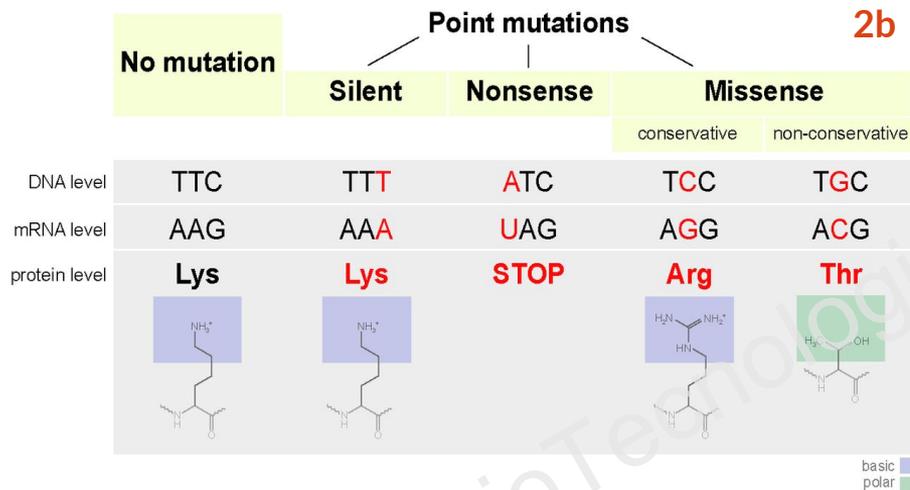
La sostituzione di una base azotata può essere assorbita dalla ridondanza dei codoni rispetto agli aminoacidi.

**Mutazione silente**



2b

# Le mutazioni geniche



Second letter

		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	UCU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC		UGC		C
	UUA		UCA		UGA		A
	UUG		UCG		UGG		G
C	CUU	Leu	CCU	His	CGU	Arg	U
	CUC		CCC		CGC		C
	CUA		CCA		CGA		A
	CUG		CCG		CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AGC		C
	AUA		ACA		AGA		A
	AUG		ACG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC		GCC		GGC		C
	GUA		GCA		GGA		A
	GUG		GCG		GGG		G

Third letter

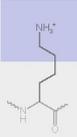
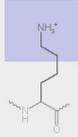
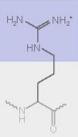
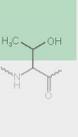
Il codice genetico aiuta a capire che la lisina può essere codificata sia dal codone AAG che dal codone AAA

2c

# Le mutazioni geniche

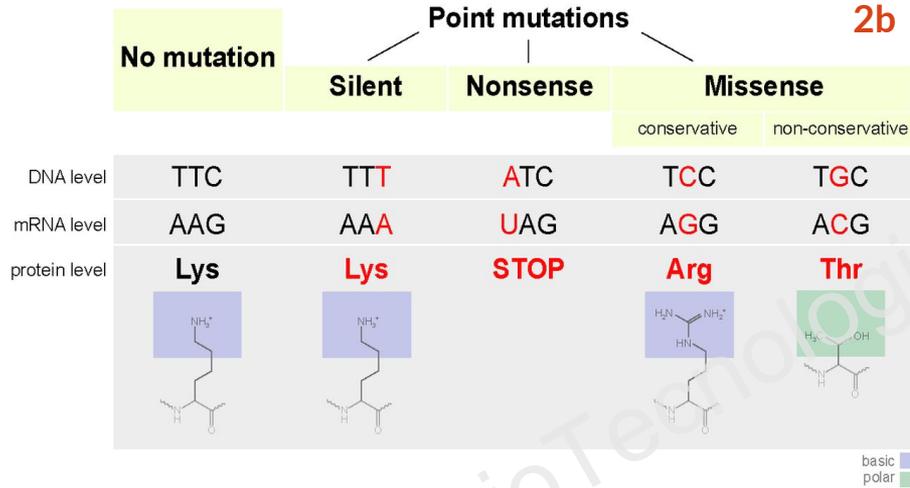
Nel secondo caso di mutazioni puntiformi la semplice sostituzione può portare ad un messaggio di STOP e quindi ad una interruzione della sintesi della proteina. Le conseguenze sulla funzionalità dipenderanno dal numero di aminoacidi persi.

## Mutazione nonsense

	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>STOP</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>
					
				basic	polar

2b

# Le mutazioni geniche



Cercando il codone UAG nel codice genetico si trova facilmente che corrisponde al segnale di STOP. La mutazione può portare anche ad un messaggio START con conseguenze facilmente intuibili.

		Second letter							
		U	C	A	G				
U	UUU	Leu	UUC	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA		UCA		UAA		UGA		A
	UUG		UCG		UAG		UGG		G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA		CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA		AGA		A
	AUG		ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA		GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

2c

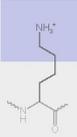
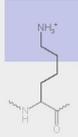
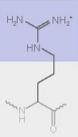
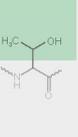
# Le mutazioni geniche

Nel terzo caso di mutazioni puntiformi la sostituzione porta alla sintesi di un aminoacido diverso.

## Mutazione senso

E si possono avere due conseguenze diverse:

- **mutazione conservativa**
- **mutazione non conservativa**

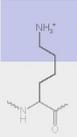
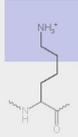
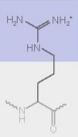
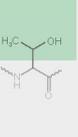
	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>STOP</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>
					
	basic			polar	

2b

# Le mutazioni geniche

## Mutazione senso conservativa.

L'aminoacido è cambiato ma può darsi che non perda le caratteristiche funzionali. A volte sono necessarie almeno due mutazioni puntiformi perché cambino le caratteristiche della proteina che l'aminoacido aiuta a formare.

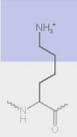
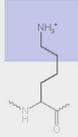
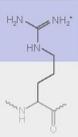
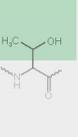
	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>STOP</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>
					
	basic			polar	

2b

# Le mutazioni geniche

## Mutazione senso non conservativa.

L'aminoacido è cambiato e questo comporta un cambiamento anche nelle sue proprietà che si riflettono sulla proteina. La proteina può perdere le sue funzioni e causare una malattia (es. anemia falciforme).

	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>STOP</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>
					

basic
polar

2b

# Le mutazioni geniche

Le mutazioni puntiformi fin qui esaminate si verificano durante la replicazione del DNA con un frequenza di

$$1/10^{-6} \text{ o } 1/10^{-7}$$

La presenza di mutageni aumenta la frequenza di questi eventi.

Tra le malattie causate da questo tipo di mutazioni bisogna ricordare la fibrosi cistica, il cancro, la neurofibromatosi e l'anemia falciforme.

# Le mutazioni geniche

Concludiamo la panoramica delle mutazioni puntiformi con le **inserzioni e le delezioni** che interessano un numero di nucleotidi del DNA non divisibile per tre e fanno slittare la lettura dei codoni provocando una traduzione non corretta (**mutazioni da scivolamento o frameshift mutations**). In altre parole gli aminoacidi non vengono codificati correttamente e anche i segnali di **START** e **STOP** possono subire variazioni con la produzione di polipeptidi troppo corti o lunghi. Varie le conseguenze: dell'ipercolesterolemia al cancro. Nella slide successiva un'immagine esplicativa.

# Le mutazioni geniche

Wild type		THEOLDMANANDTHESEA	⇒	THE OLD MAN AND THE SEA	
Mutanti Singoli	{	+	THE <b>X</b> OLDMANANDTHESEA	⇒	THE XOL DMA NAN DTH ESE A
		-	THE_ <b>L</b> DMANANDTHESEA	⇒	THE LDM ANA NDT HES EA
Mutanti doppi	{	+/-	THE <b>X</b> OLD_ <b>A</b> NANDTHESEA	⇒	THE XOL DAN AND THE SEA
		+/+	THE <b>X</b> OLD <b>Y</b> MANANDTHESEA	⇒	THE XOL DYM ANA NDT HES EA
		-/-	THE_ <b>L</b> DM_ <b>N</b> ANDTHESEA	⇒	THE LDM NAN DTH ESE A
Mutanti Tripli	{	+/+/+	THE <b>X</b> OLD <b>Y</b> MANA <b>Z</b> NDTHESEA	⇒	THE XOL DYM ANA ZDN THE SEA
		-/-/-	THE_ <b>L</b> DM_ <b>N</b> A_ <b>D</b> THESEA	⇒	THE LDM NAD THE SEA

2d

**Effetto delle mutazioni da scivolamento. Con il + è indicata l'inserzione.  
Con il - invece la delezione**

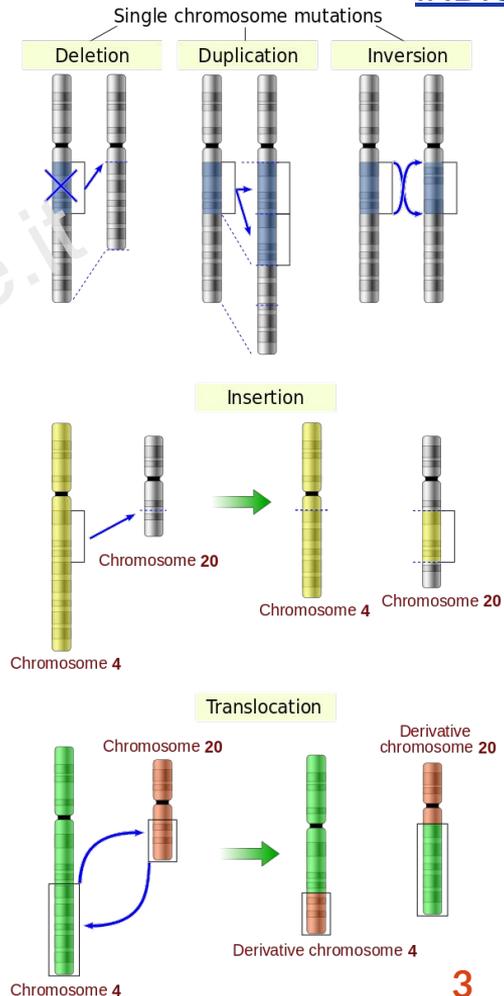
# Le mutazioni: cromosomiche

Lo schema mostra alcune **mutazioni cromosomiche**. Prima vediamo quelle su *singolo cromosoma* (riga in alto).

**Delezione:** si verifica per la perdita di una parte terminale o intercalare.

**Duplicazione:** è dovuta alla ripetizione di un segmento; evento che si può verificare durante la meiosi perché il segmento si salda su un altro cromosoma omologo o meno.

All'atto della fecondazione i geni di quel segmento saranno triplicati. Oppure per errori dell'enzima elicasi.

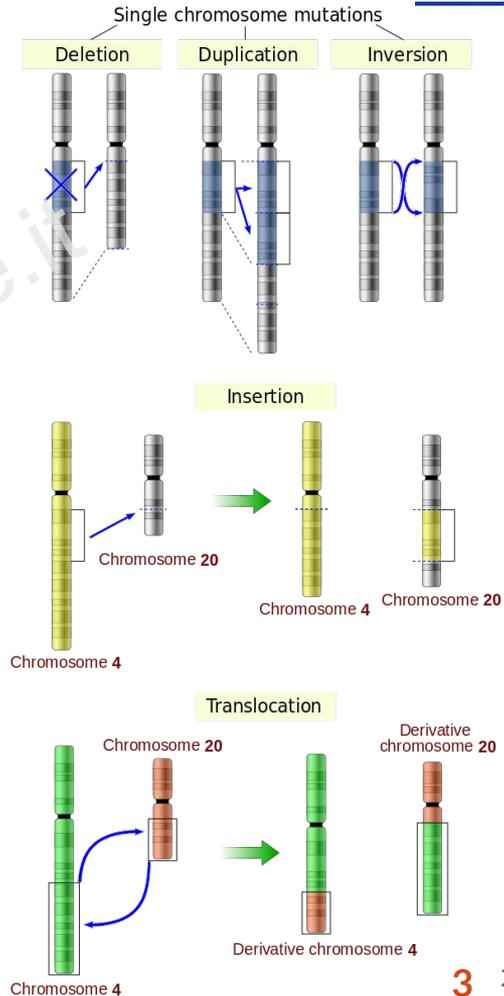


# Le mutazioni: cromosomiche

Proseguiamo con le **mutazioni cromosomiche** a carico di un *singolo cromosoma*.

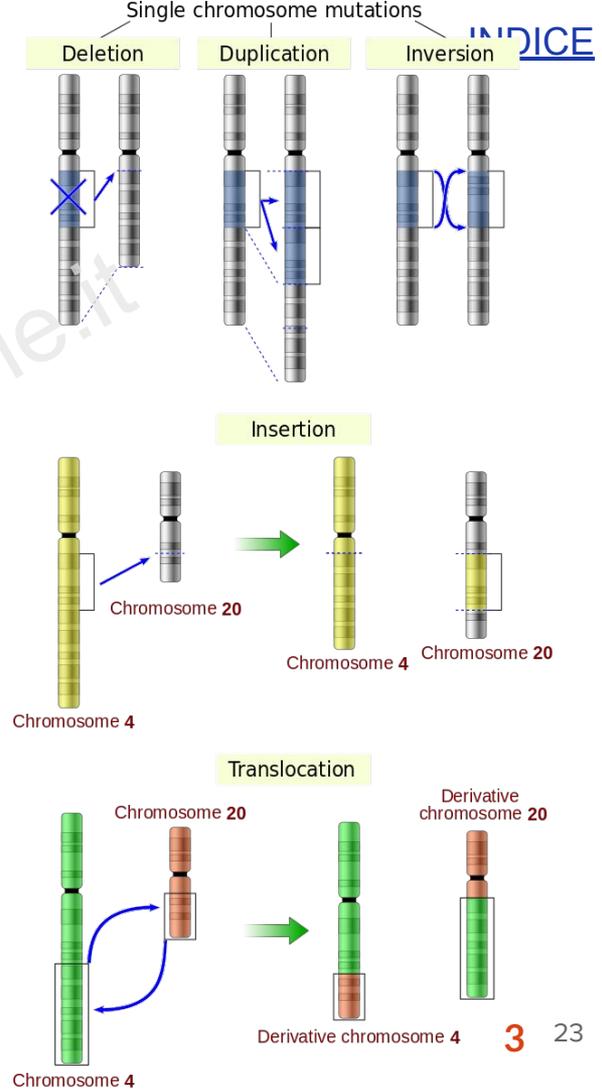
**Inversione:** facciamo un esempio concreto.

Mettiamo che ad un certo punto nella sequenza AACGTATTACCAG si verifichi l'inversione a 180° di parte delle basi azotate. Per esempio AAC - ATTATG - CCAG. In questi casi è ovvio che la parte invertita può avere serie difficoltà ad appaiarsi con il suo omologo tanto che si possono formare degli "occhielli" per allinearsi con la sequenza giusta.



# Le mutazioni: cromosomiche

Le **mutazioni cromosomiche** possono interessare anche **due diversi cromosomi**. Per esempio si può avere l'**inserzione di un segmento di cromosoma su di un altro**. Oppure la **traslocazione** sempre tra due cromosomi non omologhi, cioè lo scambio di regioni genetiche. Un ottimo esempio si può avere con la **sindrome di Down** che oltre ad essere causata dalla trisomia del cromosoma 21 può essere dovuta alla traslocazione del cromosoma 21 sul cromosoma 14.



# Le mutazioni: genomiche

Le **mutazioni genomiche** riguardano le alterazioni numeriche dei cromosomi. Nullisomie, disomie, trisomie, polisomie e le poliploidie.

**Nullisomia:**  $2n - 2$  Manca una coppia di cromosomi omologhi

**Monosomia:**  $2n - 1$  Perdita di un cromosoma in una coppia

**Disomia:**  $2n$  La norma nella specie umana in cui i cromosomi sono in coppia; si tratta di una forma di aneuploidia, cioè alterazione numerica dei cromosomi in altre specie in cui i cromosomi possono essere presenti in triplice copia.

# Le mutazioni: genomiche

Continuiamo con l'elenco della slide precedente.

**Trisomia:**  $2n + 1$  Presenza di tre copie invece delle due di regola nella specie umana.

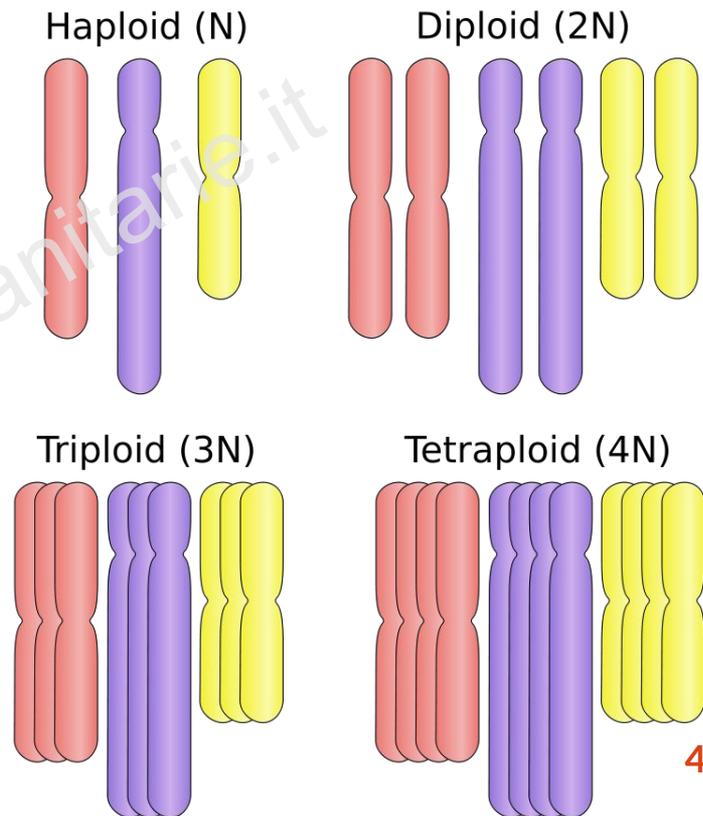
**Tetrasomia:**  $2n + 2$  Sono rare negli autosomi ma sono segnalate nei cromosomi sessuali. I cromosomi sono presenti in 4 copie. A volte si parla anche di pentasomia.

Queste anomalie sono alla base di numerose malattie genetiche che tratteremo in un'altra presentazione in igiene e patologia.

# Le mutazioni: genomiche

Per completare l'elenco mancano le poliploidie che vengono efficacemente mostrate nel disegno.

L'**aploidia** è la norma nelle cellule germinali dell'uomo come la **diploidia** lo è nelle cellule somatiche. La **triploidia** così come ogni forma di poliploidia che esula dalle precedenti è incompatibile con la vita umana.



# I mutageni fisici

BioTecnologieSanitarie.it

# Mutageni fisici

Ricordiamo che tra gli agenti fisici che provocano mutazioni ci sono le radiazioni, argomento ampiamente trattato in una pagina specifica. Le radiazioni che ci interessano sono quelle ionizzanti.



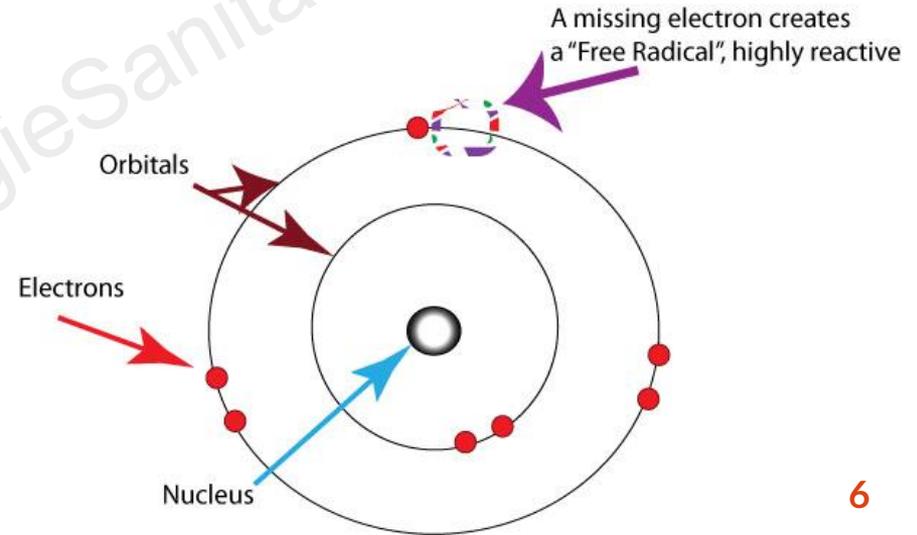
# Mutageni: fisici

Le **radiazioni ionizzanti** prendono il nome dalla capacità che hanno di ionizzare gli atomi che compongono la materia con cui interagiscono.

Un atomo ionizzato in una delle tante strutture molecolari che compongono la cellula tenderà a formare nuovi legami chimici all'interno della molecola. Se la molecola è ad esempio il DNA (danno diretto) si può arrivare alla compromissione delle funzioni vitali.

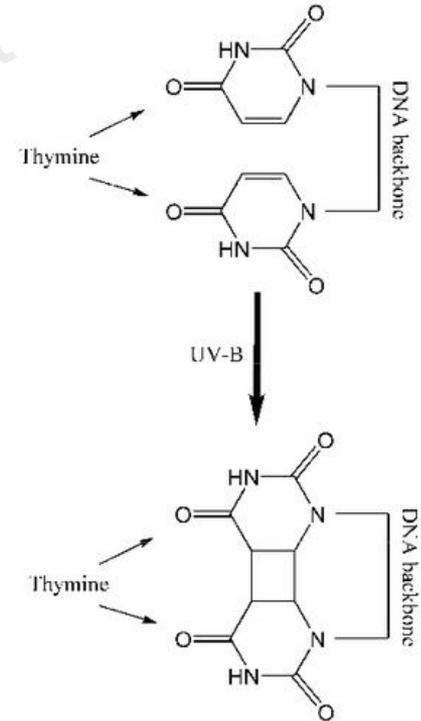
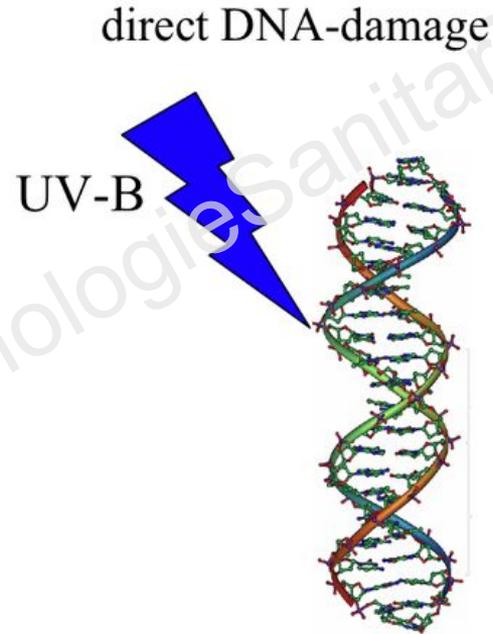
# Mutageni: fisici

Ma ci possono essere **danni indiretti** con la ionizzazione dell'acqua. La conseguente idrolisi provoca la formazione di radicali liberi e la distruzione delle macromolecole.



# Mutageni: fisici

Tra i danni diretti sul DNA vediamo quello dovuto ai raggi ultravioletti (lunghezza d'onda: 260 - 280 nm) che provocano l'unione di due residui adiacenti di timina (**dimero di timina**). Si forma un legante covalente tra il C5 e il C6 delle due molecole.



# Mutageni: fisici

Lo stesso DNA è in grado di **riparare il danno**. Lo fa attraverso l'escissione dei nucleotidi che vedremo più avanti. Al processo di riparazione difettoso è legata una patologia chiamata **Xeroderma pigmentoso**. Una malattia genetica autosomica recessiva.



Xeroderma pigmentoso

# Mutageni: fisici

Lo Xeroderma pigmentoso è caratterizzato da fotosensibilità e predisposizione a neoplasie cutanee.

La totale assenza del meccanismo di riparazione può portare al **melanoma**, cancro della pelle.



Melanoma

# I mutageni chimici

BioTecnologieSanitarie.it

# Mutageni chimici

I mutageni chimici possono essere così suddivisi:

Mutageni **diretti**

interagiscono  
direttamente con il  
DNA, senza  
l'intervento di  
sistemi metabolici

**Promutageni**

molecole di per sé  
non reattive ma  
che lo diventano  
in seguito al  
metabolismo

Mutageni **indiretti**

Interagiscono con  
molecole e  
strutture cellulari  
coinvolte nella  
replicazione del  
DNA

# Mutageni chimici

Le prossime slide sono dedicate all'esame di esempi specifici tratti dai vari gruppi.

Ad ognuno è dedicato un breve cenno alla struttura chimica e al meccanismo d'azione; in blu viene ricordata l'applicazione o l'uso a scopo preventivo.



# I mutageni chimici

## Mutageni diretti

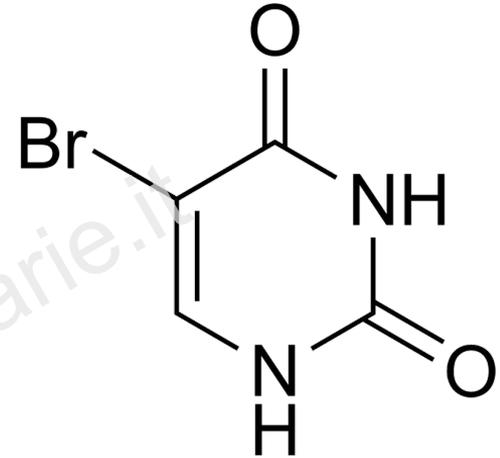
BioTecnologie Sanitarie.it

# Mutageni diretti

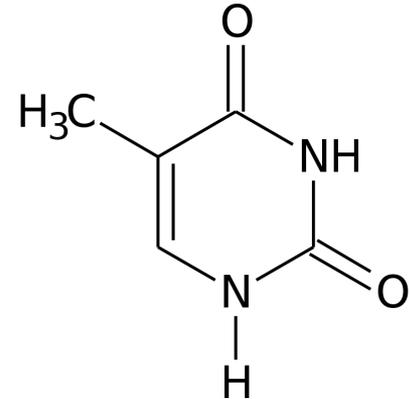
**Analoghi delle basi**: presentano analogia strutturale con le basi azotate a cui si possono sostituire. Un esempio è la molecola

**5-bromouracile (5-BrU)** [fig. 12] che è molto simile alla timina, base pirimidinica [fig. 13].

L'unica differenza è l'atomo di bromo al posto del gruppo metile.



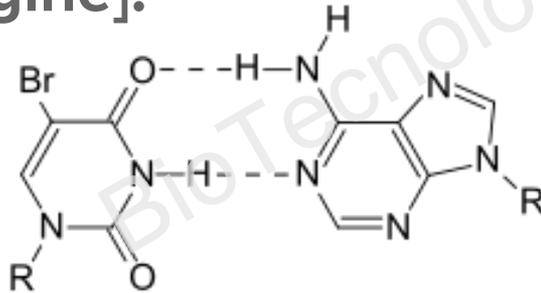
10



11

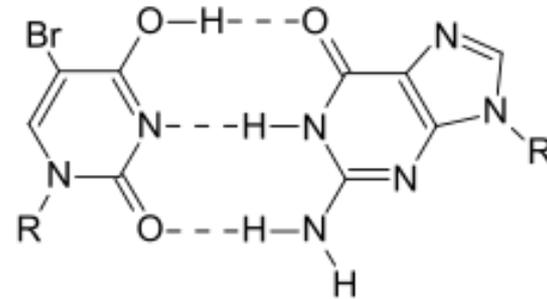
# Mutageni diretti

Analoghi delle basi Grazie a questa analogia la molecola sostituisce senza alcuna difficoltà la timina nel DNA che continua a replicarsi senza conseguenze [parte sinistra dell'immagine].



5-BrU (keto)

Adenine



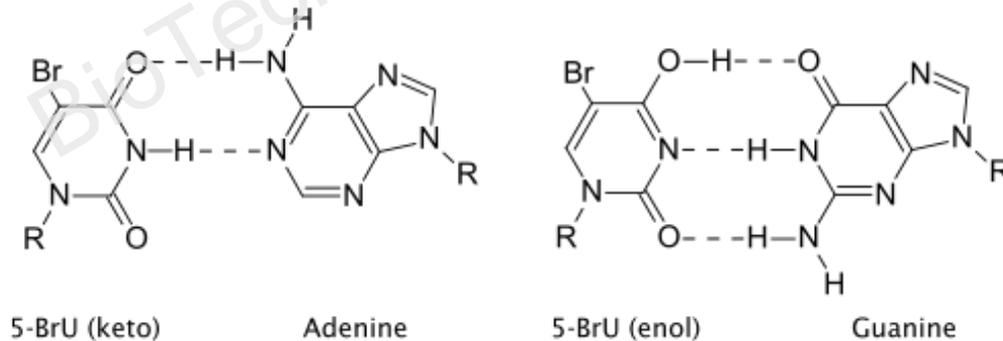
5-BrU (enol)

Guanine

12

# Mutageni diretti

**Analoghi delle basi** Ma come si può vedere nella parte destra dell'immagine la molecola 5-BrU può subire una transizione tautomerica da forma chetonica a forma ionizzata enolica che la porta ad appaiarsi più facilmente con la guanina che non con l'adenina.



12

# Mutageni diretti

Analoghi delle basi Le conseguenze sono ovvie visto che non ci può essere una coppia T-G.

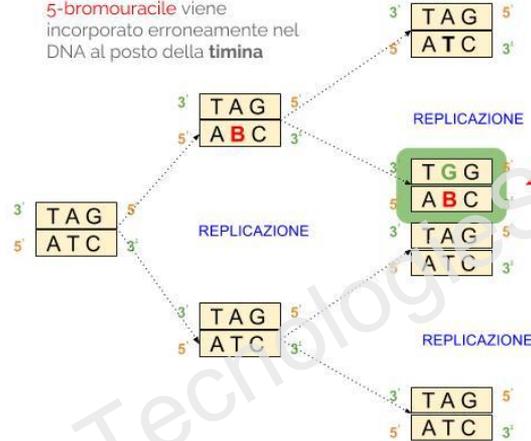
Per questo suo comportamento la molecola 5-BrU viene utilizzata come **mutageno in numerosi esperimenti**.

Nella slide successiva un esempio di mutazione per transizione con il 5-bromouracile-

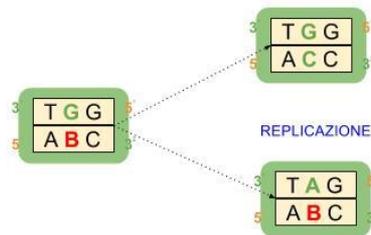
# Mutageni diretti

## Mutazione per transizione con il 5-bromouracile

Nella replicazione il 5-bromouracile viene incorporato erroneamente nel DNA al posto della timina



3 su 4 molecole di DNA hanno una situazione normale. Occupiamoci invece di questa molecola.



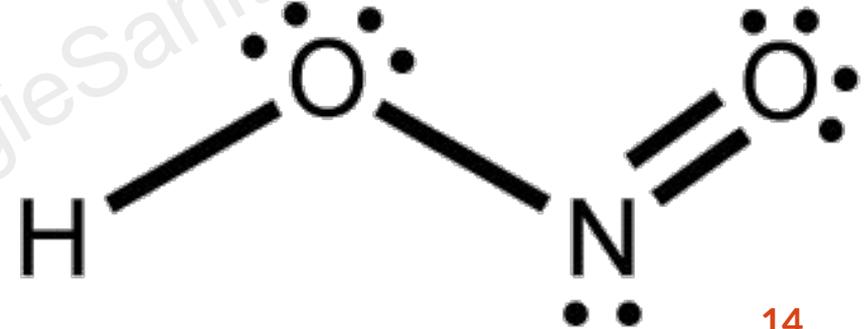
A partire dal filamento 3' 5' si verificherà una mutazione permanente rispetto alla situazione originaria per sostituzione della coppia AT con GC

Mentre a partire dal filamento 5' 3' il 5-bromouracile potrebbe appaiarsi con l'adenina; quindi non ci sarà nessuna mutazione permanente

# Mutageni diretti

## Acido nitroso $\text{HNO}_2$

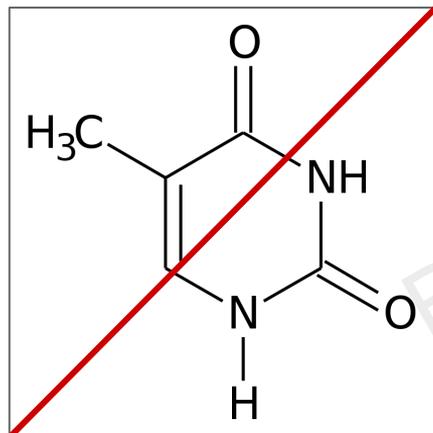
È un mutageno diretto perché attraverso un processo di **deaminazione ossidativa** è in grado di modificare i legami chimici tra le basi azotate del DNA. Vediamo come nella slide successiva



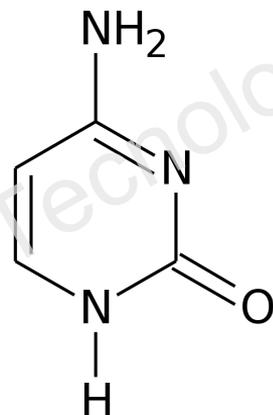
14

# Mutageni diretti

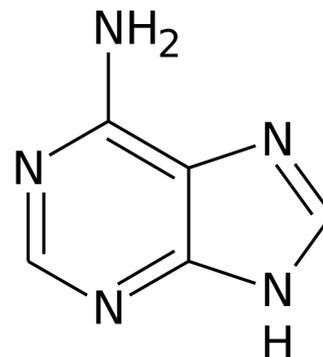
**Acido nitroso  $\text{HNO}_2$**  Mettiamolo a confronto con le quattro basi azotate; l'unica con cui non reagisce è la timina.



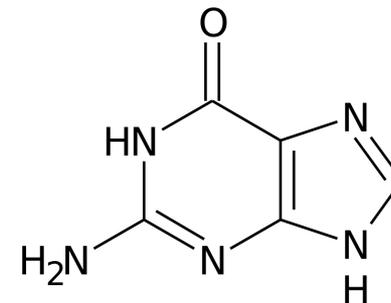
11 timina



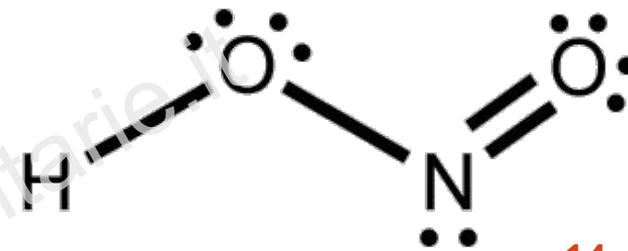
15 citosina



16 adenina



17 guanina



14

**Basi pirimidiniche**

**Basi puriniche**

# Mutageni diretti

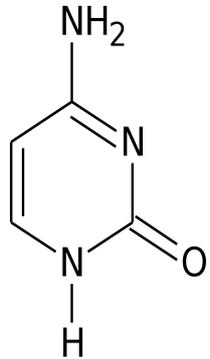
## Acido nitroso $\text{HNO}_2$

Quindi in seguito a questa deaminazione ossidativa trasforma

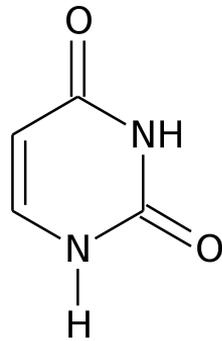
- ❖ l'adenina in ipoxantina
- ❖ la guanina in xantina
- ❖ la citosina in uracile

*Nella slide successiva le strutture delle molecole*

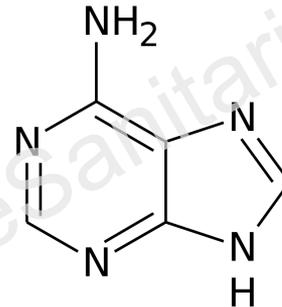
# Mutageni diretti



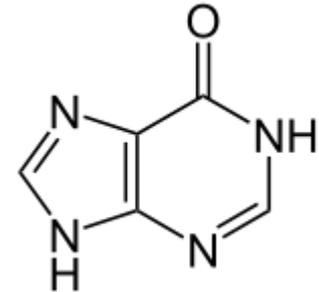
15 citosina



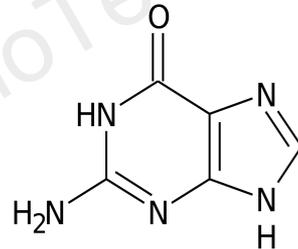
18 uracile



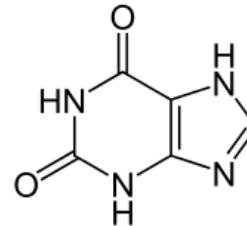
16 adenina



19 ipoxantina



17 guanina



20 xantina

# Mutageni diretti

## Acido nitroso $\text{HNO}_2$

Nella replicazione successiva l'uracile si appaierà con l'adenina, l'ipoxantina con la citosina, mentre la xantina non è in grado di formare legami stabili con nessuna base e porta all'arresto della sintesi del DNA.

In definitiva si ha una sostituzione della coppia AT con GC

**È utilizzato nell'industria delle sostanze coloranti**

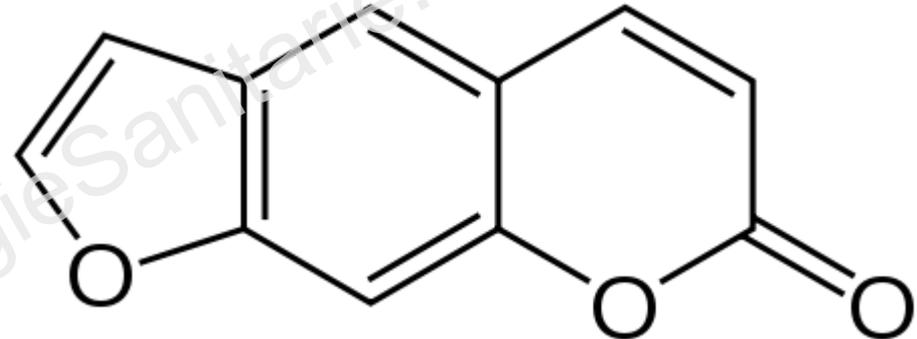
# Mutageni diretti

## Psoraleni

Subiscono fotoattivazione  
da parte dei fotoni UV



Addotti al DNA (tra due  
timine) e blocco della  
replicazione



21

Presenti negli agrumi o  
prodotti per sintesi

# Mutageni diretti

## Psoraleni

Gli **addotti al DNA** sono frammenti della molecola legati covalentemente ad uno xenobiotico.

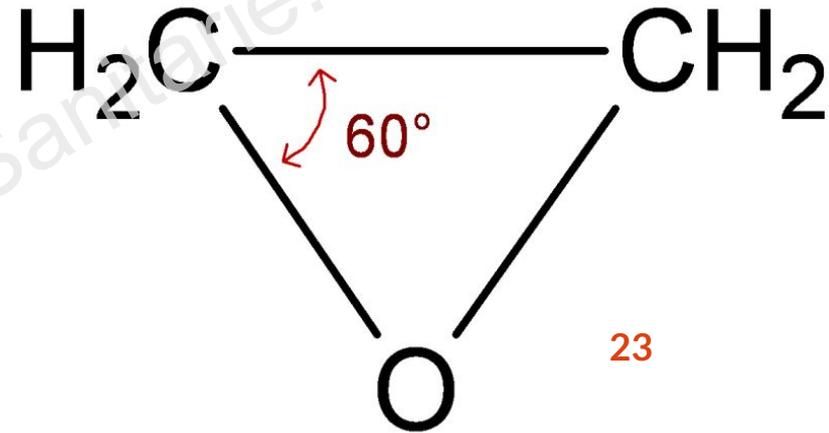
La **psoriasi** (malattia cronica infiammatoria della pelle con proliferazione di cellule) viene curata con la combinazione di trattamenti con UV e somministrazione di psoraleni.



# Mutageni diretti

## Epossidi

Sono sostanze prodotte dalla bioattivazione degli IPA (idrocarburi policiclici aromatici) grazie all'azione dei citocromi P450. Sono molto reattivi e quindi capaci di formare addotti al DNA.



Il più semplice epossido:  
epossido di etilene

# Mutageni diretti

## Epossidi

Il processo di bioattivazione è stato già affrontato nel capitolo relativo alla tossicologia. E in particolare nella tossicocinetica quando vengono descritte schematicamente le reazioni di funzionalizzazione (fase I) e di coniugazione (fase II) che essenzialmente portano alla detossificazione dello xenobiotico e alla sua eliminazione dall'organismo. È arrivato il momento di capire meglio cosa succede agli IPA in particolare.

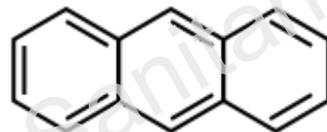
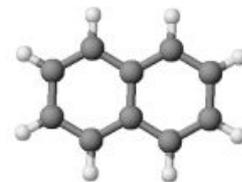
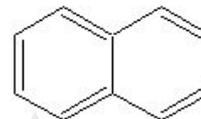
# Mutageni diretti

## Epossidi

Ricordo che gli **IPA** sono idrocarburi costituiti da più anelli aromatici quali quello del benzene fusi fra loro e complanari. Alcune di queste molecole sono rappresentate di lato. Sono lipofili e apolari e nella maggior parte dei casi non solubili in acqua.

23a

naftalene

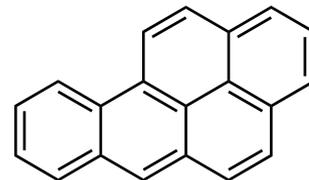
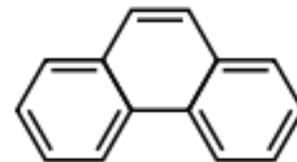


antracene

23b

23c

fenantrene



benzo[a]pirene

23d

# Mutageni diretti

## Epossidi

Gli **IPA** sono presenti in natura nel carbon fossile e nel petrolio.

Altra fonte importante la combustione incompleta di materia organica, sia di origine naturale che antropica (parte dominante)



23e

antracite e petrolio



23f



23g

combustione



sigaretta 23h



cottura 23i

# Mutageni diretti

## Epossidi

Si calcola infatti che la combustione del legno e di altri biocarburanti come sterco o residui di colture contribuiscono a più della metà delle emissioni annuali.

In realtà gli IPA sono miscugli complessi formati da:

- molecole ad alto peso molecolare che si originano da processi industriali ad alte temperature
- molecole a basso peso molecolare che si originano da combustioni a temperature più basse (fumo di sigaretta o legna)

# Mutageni diretti

## Epossidi

In conclusione, come si espone l'uomo agli IPA?

Essendo ubiquitari sono presenti in tutte le matrici. Un po' meno nell'acqua ma nell'aria sono adesi al particolato (derivano dal traffico veicolare e da alcune industrie) e nel suolo sono ben distribuiti. Tanto è vero che si registrano contaminazioni dei raccolti e problemi con molti animali tra cui gli uccelli.

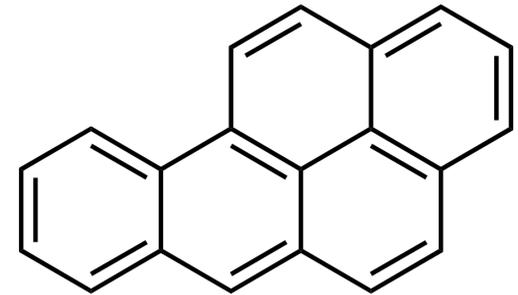
Gli IPA sono un vero problema anche negli ambienti confinati.

Da tenere presente le modalità di cottura e tutto ciò che è legato alle combustioni incomplete. Oltre all'esposizione professionale.

# Mutageni diretti

## Epossidi

Non tutti gli IPA sono genotossici. Alcuni lo sono e provocano mutazioni che possono dare inizio a forme di cancro. Altri no però possono influire sul progresso della malattia. Prendiamo come esempio il **benzo[a]pirene** che è stato dichiarato dallo IARC sicuramente cancerogeno (appartiene al gruppo 1) e vediamo schematicamente il suo meccanismo d'azione.



benzo[a]pirene

23d

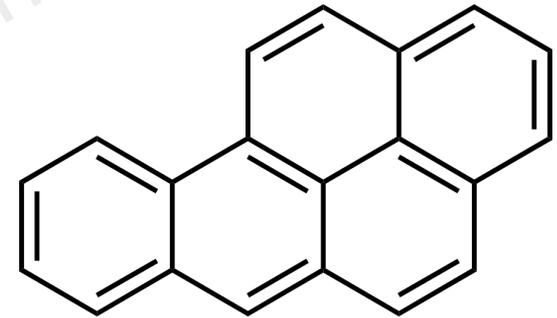
# Mutageni diretti

## Epossidi

La penetrazione del benzo[a]pirene nel corpo umano avviene principalmente per inalazione ed ingestione.

Seguiamo il percorso nel polmone dove la molecola viene sottoposta immediatamente alle reazioni di funzionalizzazione ad opera dei citocromi P450 CYP1A1 (AHH).

Si formano i perossidi che sono altamente instabili e che reagiscono con le biomolecole.



benzo[a]pirene

23d

# Mutageni diretti

## Epossidi

Le biomolecole in questione sono proteine e DNA. Nel DNA gli epossidi formano gli addotti.

Tra i vari composti (metaboliti intermedi del processo di detossificazione) c'è da ricordare il BPDE che è il vero agente cancerogeno del benzopirene.

Il processo avviene nel polmone e questo spiega il legame tra benzopirene e cancro polmonare.

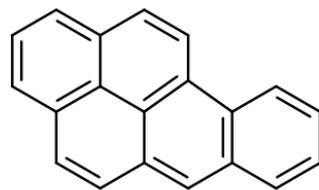
Le reazioni di fase II possono prevenire la formazione degli epossidi ma a loro volta possono creare altri metaboliti cancerogeni. Nella slide successiva uno schema chimico esemplificativo.

# Mutageni diretti

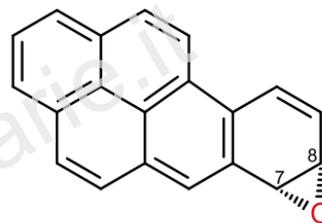
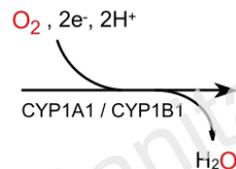
## Epossidi

Il BPDE è il prodotto di tre reazioni enzimatiche.

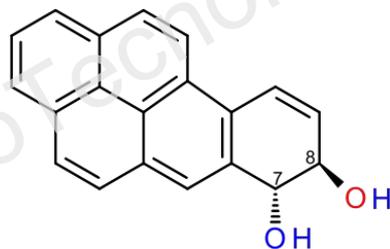
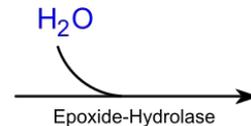
1 - il benzopirene è ossidato a benzo[a]pirene-7,8-epossido attraverso il citocromo P450 1A1



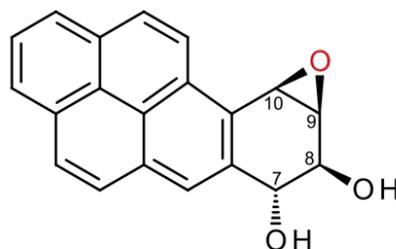
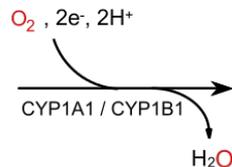
benzo[a]pyrene



(+)benzo[a]pyrene-7,8-epoxide



(-)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol



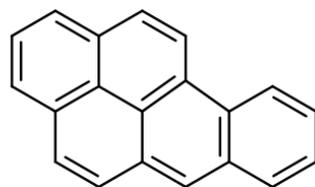
(+)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide

23I

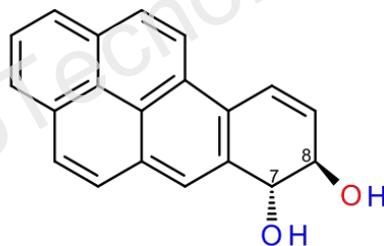
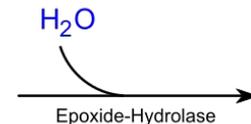
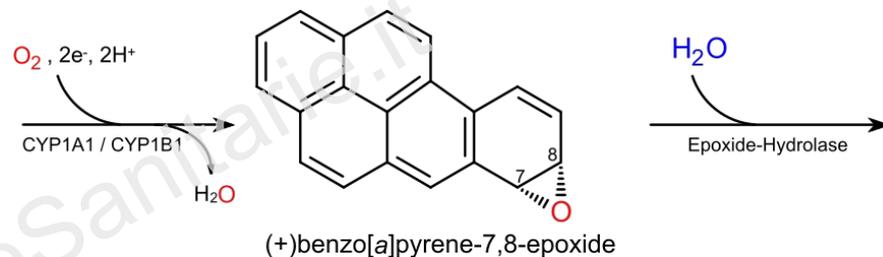
# Mutageni diretti

## Epossidi

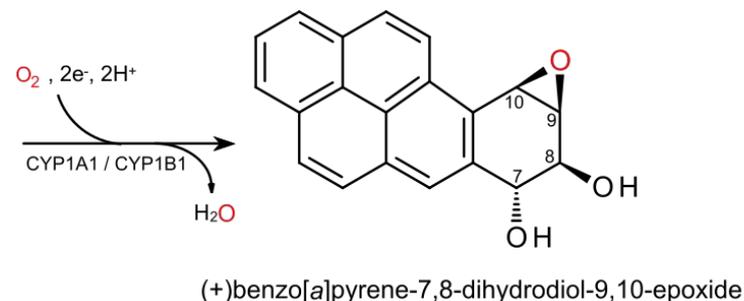
2 - successivamente  
interviene  
l'epossido-idrolasi  
che porta alla rottura  
dell'anello epossidico  
e alla formazione di  
benzo[a]pirene-7,8-diidrodiolo



benzo[a]pyrene



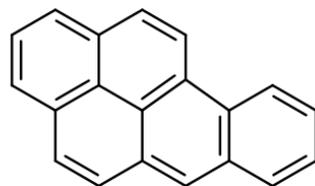
(-)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol



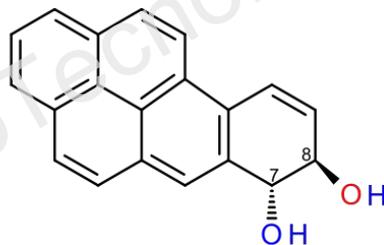
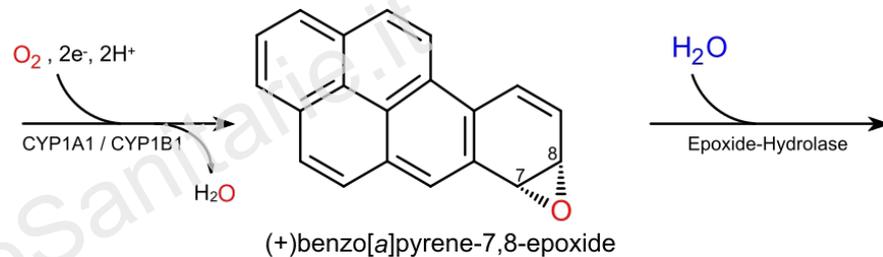
# Mutageni diretti

## Epossidi

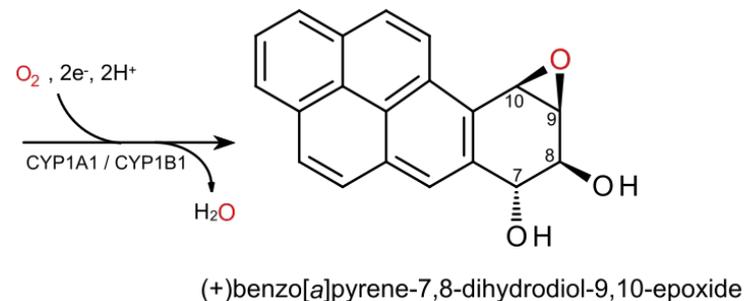
3 - grazie ad una successiva ossidazione da parte del citocromo P450 1A1 c'è la formazione della vera e propria sostanza cancerogena: il BPDE.



benzo[a]pyrene



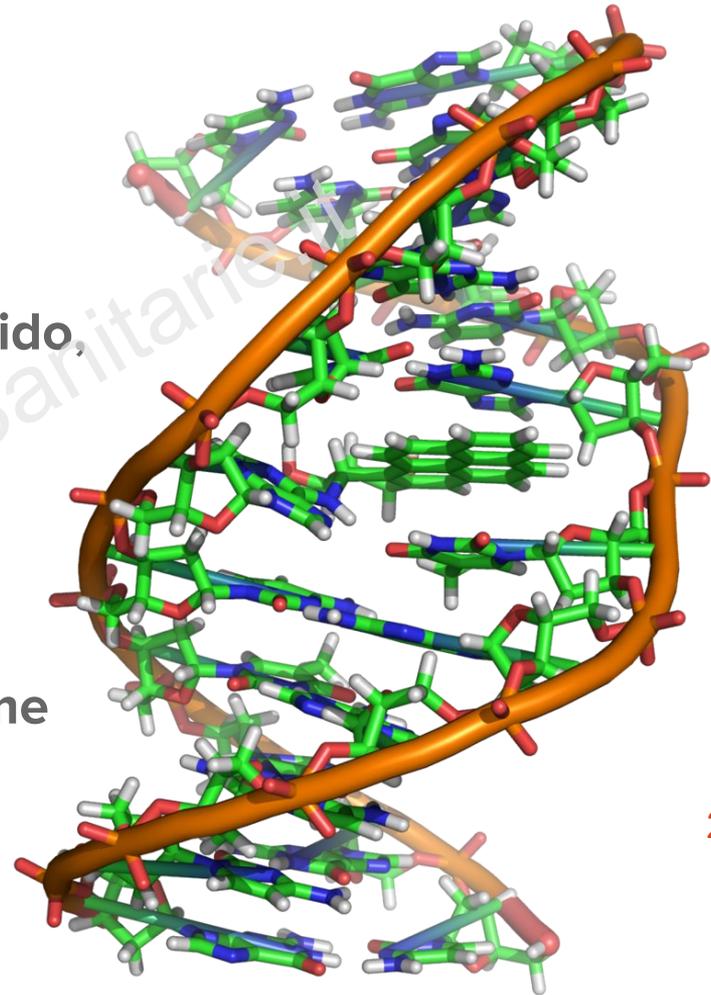
(-)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol



# Mutageni diretti

## Epossidi

Il BPDE, ovvero il benzo[a]pirene-7,8-diidrodioolo-9,10-eossido, è la molecola in grado di creare addotti al DNA come si vede nell'immagine di lato. Probabilmente in questo processo è coinvolto il gene p53 che regola il ciclo cellulare e che normalmente funziona come un soppressore del cancro. La mutazione indotta invertirebbe questa funzione in alcune cellule.



23m

# Mutageni diretti

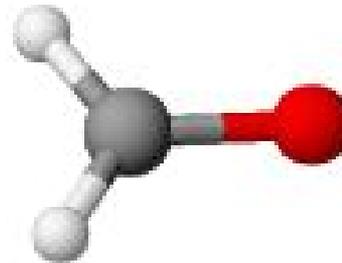
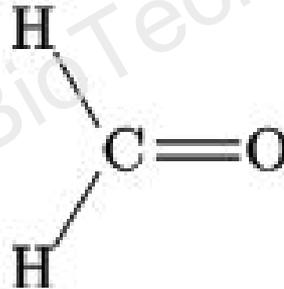
## Epossidi

Oltre ad essere intermedi nella tossicocinetica degli IPA (coinvolti quindi nel fumo di sigaretta e in tutti gli altri esempi appena esaminati) sono legati ai processi di verniciatura e incollaggio e a pesticidi come l'aldrin (inquinante organico persistente perché lipofilo e quindi pochissimo solubile in acqua).

# Mutageni diretti

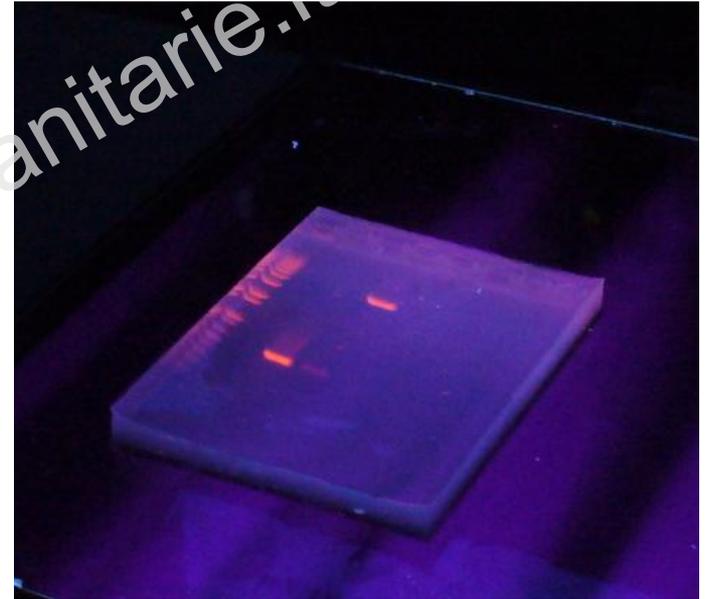
**Aldeidi** La più semplice aldeide è la formaldeide (nell'immagine).  
Le aldeidi formano addotti al DNA.

**Mobili, vernici murali e detersivi contengono formaldeide che forma addotti con i gruppi amminici delle basi azotate. La formaldeide è il più importante inquinante indoor.**



# Mutageni diretti

**Agenti intercalanti** come il **bromuro di etidio**, usato nella **elettroforesi in agarosio**, e molti altri prodotti usati in biologia molecolare; è in grado di emettere fluorescenza che aumenta di 20 volte quando è intercalato con DNA o RNA.

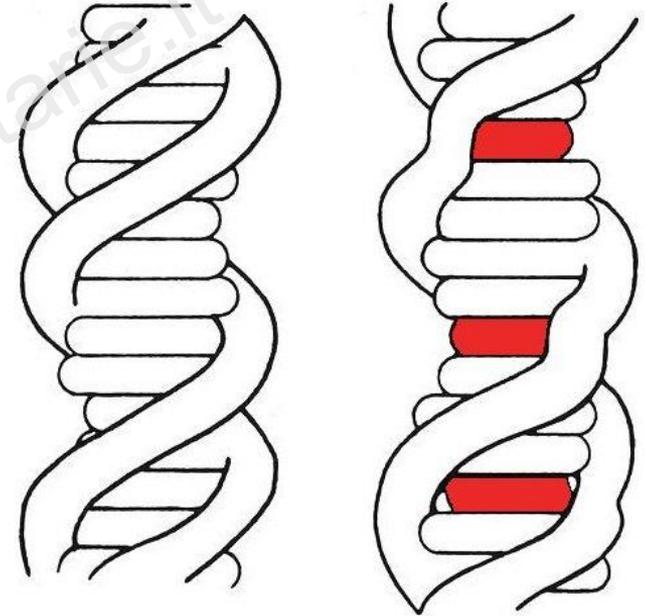


25

# Mutageni diretti

**Agenti intercalanti** L'immagine mostra il meccanismo d'azione degli agenti intercalanti. Sono idrofobi e quindi riescono ad inserirsi tra due basi azotate attigue in modo trasversale.

Nel momento della replicazione la DNA polimerasi non li riconosce e quindi appaia una base azotata all'agente intercalante. Questa inserzione provoca una mutazione da scivolamento.

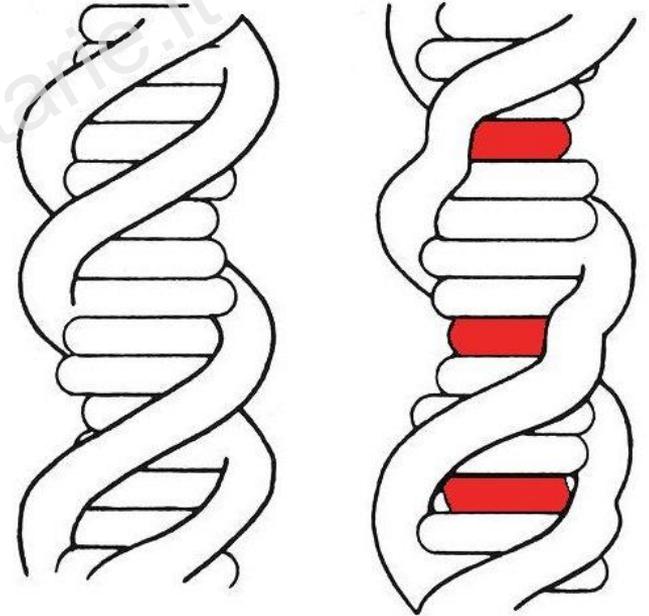


26

# Mutageni diretti

## Agenti intercalanti

Per il meccanismo d'azione appena spiegato però sono usati anche a scopo terapeutico come **farmaci contro la malaria e il cancro**.





# I mutageni chimici

## Promutageni

BioTecnologie Sanitarie.it

# Promutageni

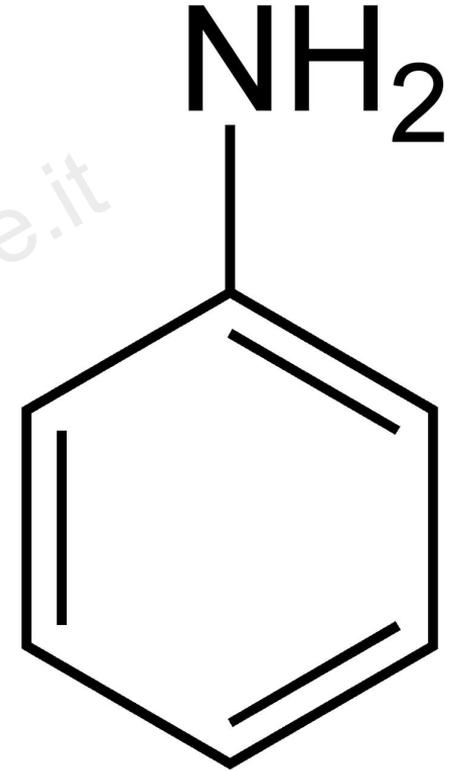
## Ammine aromatiche

Sono idrocarburi aromatici a cui è stato aggiunto almeno un gruppo amminico.

Forma più semplice: **anilina**

Si originano dalla combustione di sostanze organiche (fumo di sigaretta e cottura degli alimenti).

**Usate nell'industria come antiossidanti, nella preparazione di coloranti, nel settore petrolchimico e della gomma.**



anilina

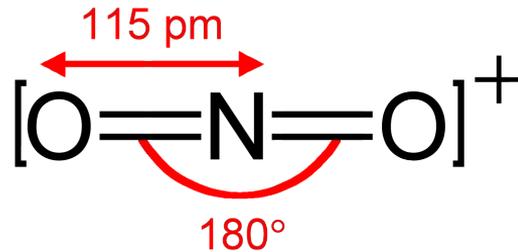
27

# Promutageni

## Ammine aromatiche

Nel corso del processo di detossificazione si trasformano in aldeidi, ammoniacca ed idroperossidi ... (fase I per effetto di monossigenasi CYP 1A2). Questi composti sono molto più reattivi del composto originario.

Nella fase II si possono decomporre formando lo **ione nitronio**; proprio questa molecola si lega in modo covalente al DNA formando addotti.



ione nitronio

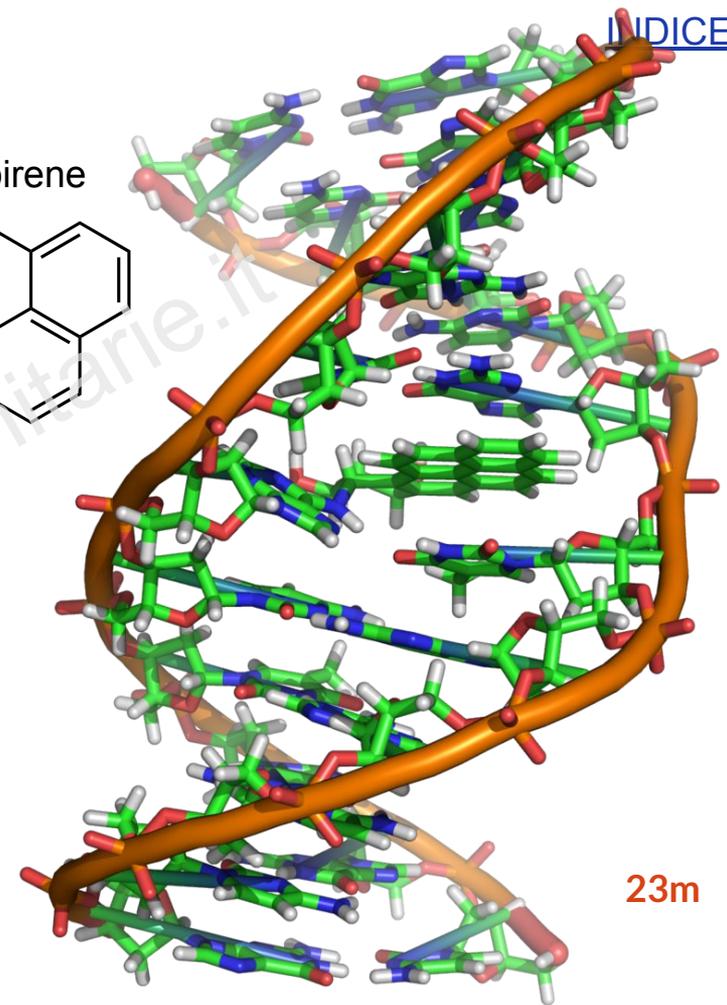
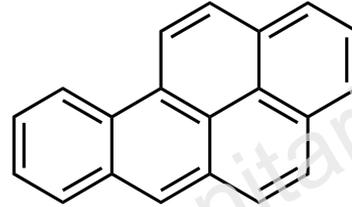
27a

# Promutageni

## IPA (Idrocarburi Policiclici Aromatici)

L'azione degli IPA è stata appena schematizzata [[slide 50](#)].  
Qui vengono ricordati proprio perché di per se stessi sono inerti. Diverso il comportamento dei metaboliti (epossidi)

benzo(a)pirene



23m

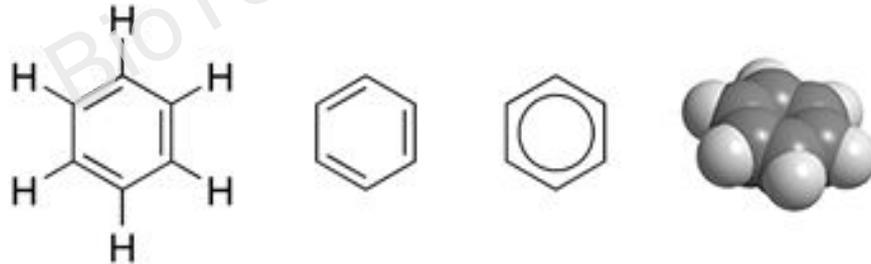
Addotto del benzopirene con il DNA

# Promutageni

## Benzene

Il **benzene** è un idrocarburo aromatico che è stato usato come antidetonante nelle benzine. Per la sua capacità di inquinare le falde acquifere ne è stato proibito l'uso.

Viene prodotto naturalmente durante gli incendi e le eruzioni vulcaniche.



28

# Promutageni

## Benzene

Viene emesso anche con il fumo di sigarette.

È diffuso nell'ambiente con i gas di scarico delle auto.

Si forma durante la cottura di alcuni cibi.

Attualmente è prodotto dalle industrie petrolchimiche.



# Promutageni

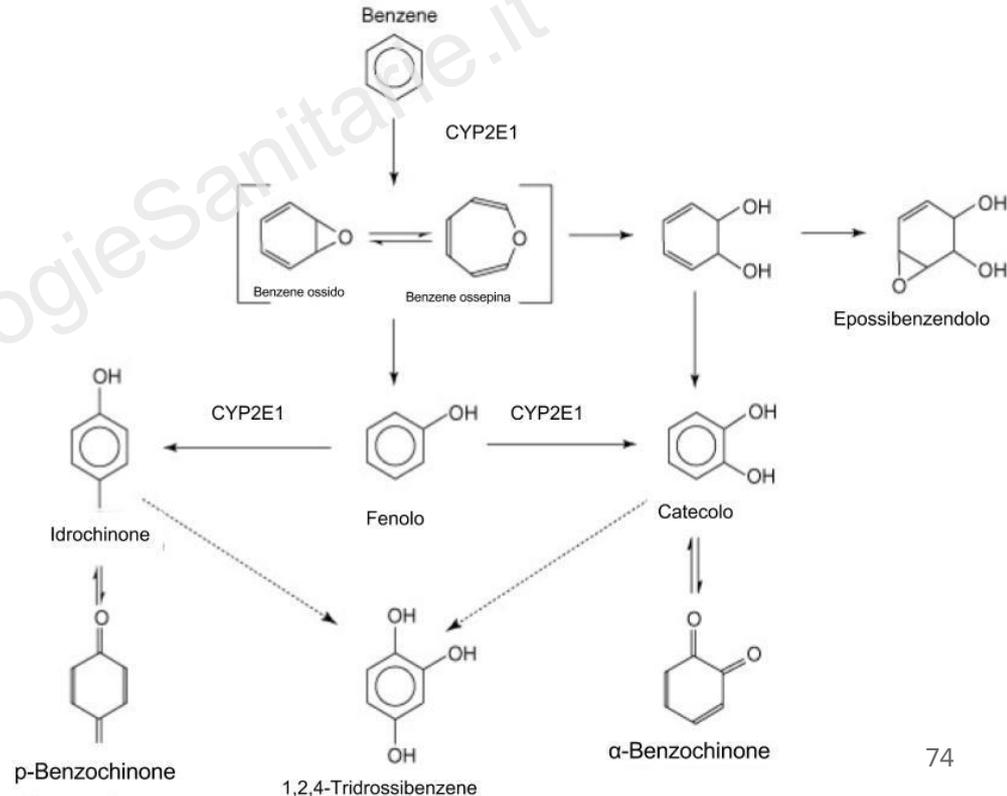
## Benzene Ecco un quadro generale del suo metabolismo

Nella fase I il benzene viene ossidato e trasformato in fenolo. Il fenolo, a sua volta, attraverso gli enzimi CYP2E1, convertito in **idrochinone**, **catecolo** e **1,2,4-benzenetriolo**.

Dall'idrochinone si forma il **benzochinone**, molto reattivo.

Praticamente la molecola coinvolta nelle forme di cancro del sangue (linfomi e leucemie).

Anche nella fase II si possono formare metaboliti intermedi molto reattivi, dopo la coniugazione con il glutatone, che originano addotti.



# Promutageni

## Aflatossine

Cancerogeno epatico tra i più potenti prodotto dalle muffe *Aspergillus* su granaglie e altri alimenti.

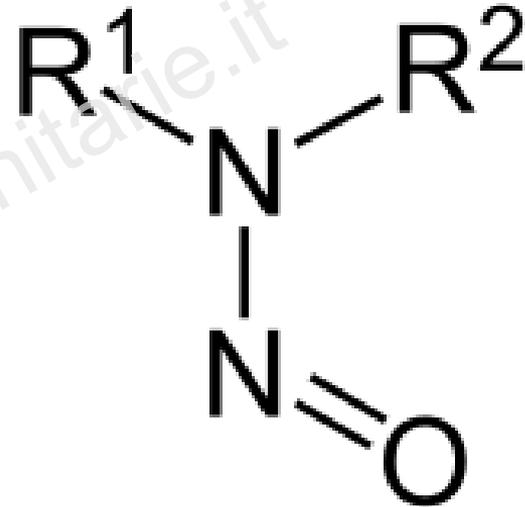
Una volta ingerite vengono metabolizzate ad opera dei citocromi P450 e trasformate in epossidi che si legano in modo covalente alle basi puriniche del DNA creando addotti.

# Promutageni

## Nitrosammine

Il loro problema nasce già dalla semplice presenza di nitrato come componente naturale degli alimenti.

Per azione delle ghiandole salivari il nitrato viene convertito in nitrito (il nitrito viene utilizzato anche come conservante alimentare).



Nitrosammina: composto organico formato da un gruppo nitroso -N=O legato ad un azoto amminico

# Promutageni

## Nitrosammine

I nitriti formano le nitrosammine all'interno dello stomaco dove c'è l'ambiente acido ideale. Ma le nitrosammine si possono formare anche per metodi di cottura quali la frittura e l'arrostitura.



30

# Promutageni

## Nitrosammine

**Abbiamo detto che i nitriti vengono utilizzati come conservanti. Quindi possiamo assumerli con la birra, la carne, i formaggi, i salumi.**

**La legge italiana fissa a 150 mg/kg di prodotto il limite massimo che l'industria conserviera può utilizzare.**

**Secondo l'AIRC il consumo di insaccati con conservanti è una delle cause accertate del cancro allo stomaco.**

# Promutageni

## Nitrosammine

**Secondo la FDA (Food and Drug Administration) le nitrosammine sono uno dei più potenti gruppi di sostanze cancerogene mai studiati.**

**Negli ultimi anni molti sforzi sono stati fatti dall'azienda alimentare per eliminare i nitriti come conservanti.**

**D'altra parte i nitriti sono validissimi per eliminare il possibile problema del C. botulinum.**

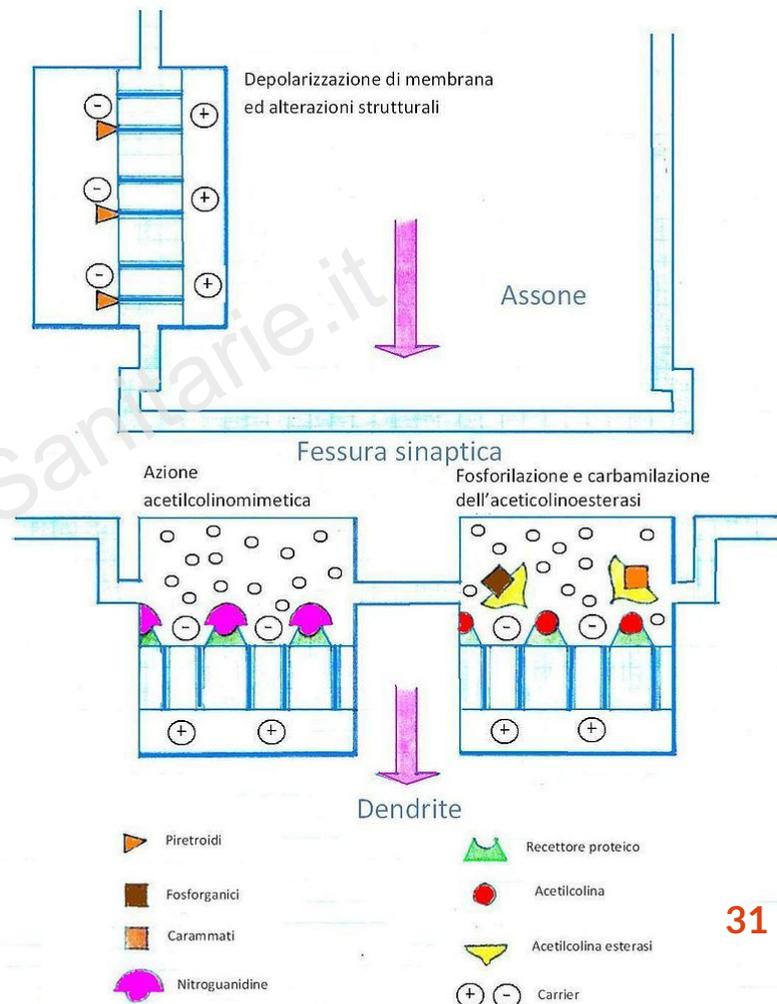
**Ecco allora che si utilizzano vitamina C ed E come additivi per contrastare la formazione di nitrosammine.**

# Promutageni

## Carbammati o uretani

Sono un gruppo importante di insetticidi (feniluretano). Il loro meccanismo d'azione (di lato) quando agiscono come insetticidi è interessante.

Si tratta di veleni indiretti che agiscono provocando l'accumulo di acetilcolina a livello di sinapsi.

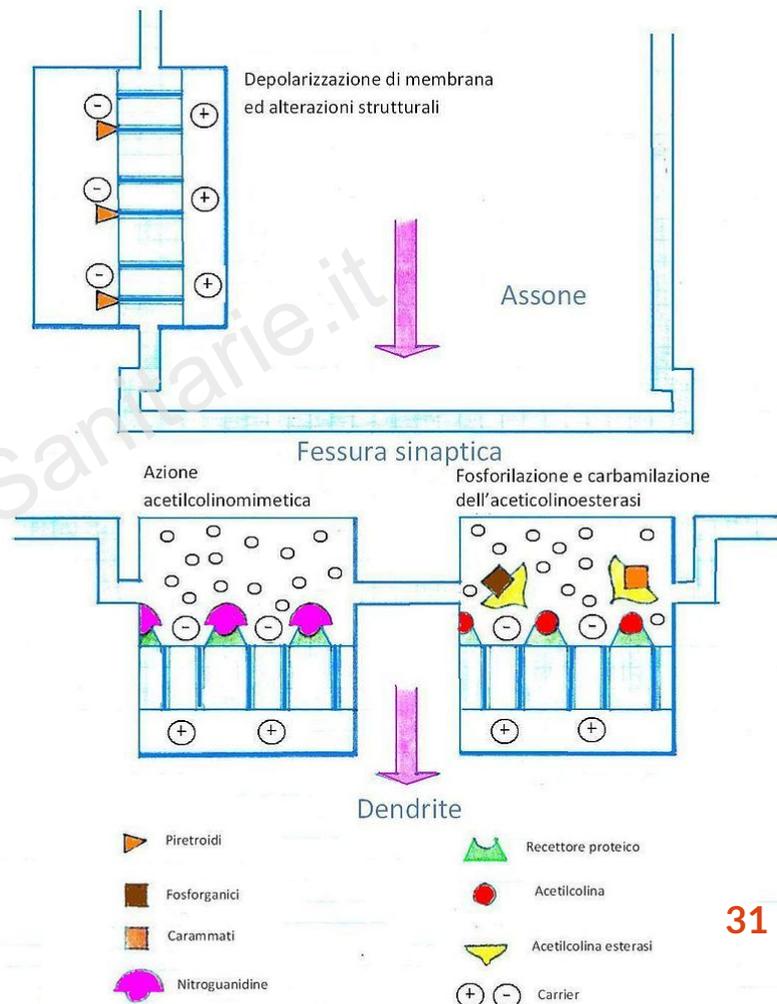


# Promutageni

## Carbammati o uretani

Infatti inibiscono l'enzima acetilcolinasi (ne occupano il sito attivo stabilmente) che ha il compito di scindere l'acetilcolina in acido acetico e colina.

Se questo non succede si ha un'enfatizzazione dell'impulso.





# I mutageni chimici

## Mutageni indiretti

# Mutageni indiretti

Bleomicina piccolo peptide che apre i legami tra i filamenti del DNA, produce radicali liberi che ossidano il DNA.

Tutto ciò provoca aberrazioni cromosomiche.

**Antibiotico usato contro i linfomi ed altri tumori per la sua azione mutagena indiretta sul DNA.**



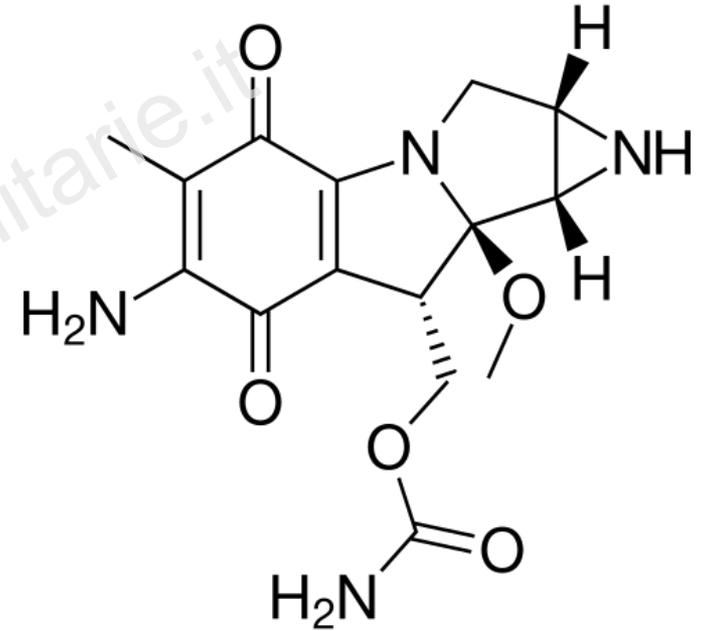
Bleomicina da iniettare

32

# Mutageni indiretti

Mitomicina antibiotico prodotto da un batterio del genere *Streptomyces*. Ha effetto su molti batteri, rickettsie e qualche virus.

Ha efficacia anche come farmaco antineoplastico perché frammenta il DNA e quindi inibisce la moltiplicazione delle cellule tumorali.



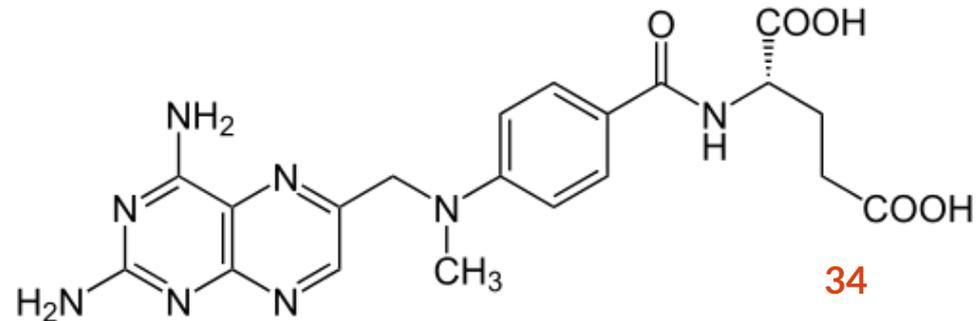
Mitomicina

# Mutageni indiretti

Antimetaboliti si sostituiscono ai normali metaboliti bloccandone la funzione.

Alcuni inibiscono la sintesi di DNA e quindi sono farmaci antitumorali come il metotrexato che inibisce la sintesi dei precursori delle basi azotate

Metotrexato



34

## Mutageni indiretti

Inibitori della mitosi come la **vincristina**, un alcaloide usato come antitumorale che è prodotta dalla pervinca del Madagascar.



Questa molecola inibisce la mitosi perché si lega ai monomeri della tubulina e quindi impedisce la formazione dei microtubuli del fuso mitotico.

35

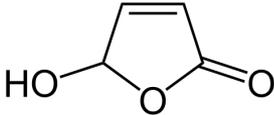


# Fonti di esposizione per l'uomo

BioTechnologySanitarie.it

## PRINCIPALI MUTAGENI NELL'AMBIENTE

È bene a questo punto dopo aver elencato i vari mutageni ricordare velocemente dove si trovano. Cominciamo con questa tabella riassuntiva.

ARIA	ACQUA	SUOLO	CIBO
Benzene	Pesticidi	Pesticidi	Aflatossine
IPA e derivati	IPA e derivati	IPA e derivati	IPA e derivati
Idrocarburi alogenati	Trialomani (cloroformio, bromoformio, clorodibromometano ...)	Metalli pesanti	Ammine aromatiche  Ammine eterocicliche (AEC)
	Idrossifuranoni 	il 5-idrossi-2(5H)-furanone è un potente pesticida e come tale inquinante di acque, suolo e lo si ritrova negli alimenti	<b>36</b>

## **PRINCIPALI MUTAGENI NELL'AMBIENTE**

**Nelle slide successive viene proposto un riepilogo per lo più fotografico:**

- **delle matrici ambientali (aria, acqua, suolo)**
- **degli ambienti confinati**
- **dei rischi professionali**
- **del cibo per quanto riguarda soprattutto le modalità di cottura.**



**ARIA**

BioTecnologieSanitarie.it



La combustione di petrolio, metano e carbone è tra le principali cause dell'inquinamento atmosferico. Maggiori informazioni su [aria atmosferica e salute](#)

**Mutageni più importanti:  
benzene, IPA**





**ACQUA**

BioTecnologieSanitarie.it



L'immissione nei corsi e negli specchi d'acqua di acque reflue industriali e private, pesticidi e fertilizzanti sono i principali responsabili. [Maggiori informazioni su acqua e inquinamento](#)

**SUOLO**

BioTecnologieSanitarie.it



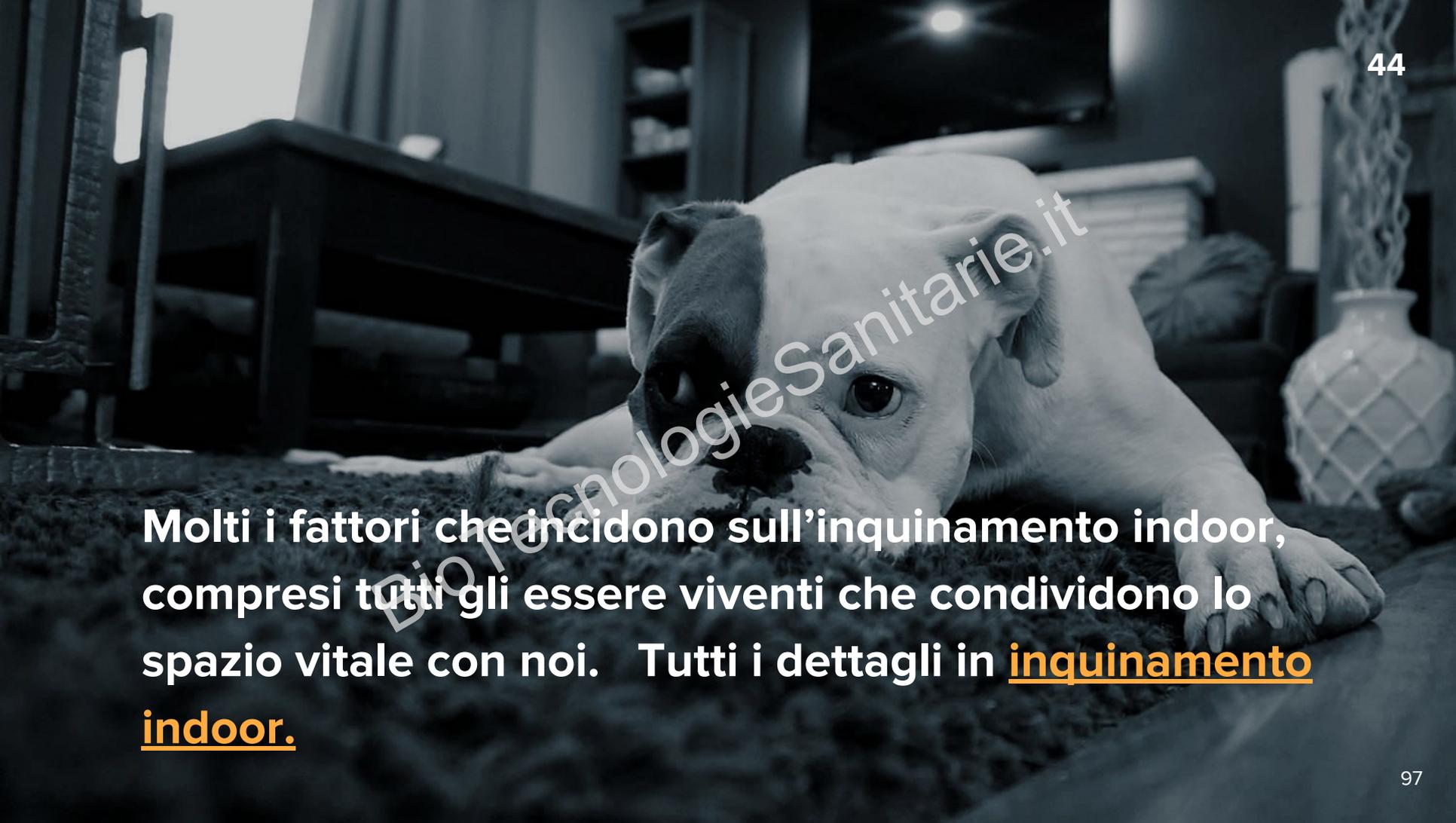
BioTecnologieSanitarie.it

L'inquinamento del suolo dipende da molti fattori. Maggiori particolari [qui](#).



# **AMBIENTI CONBINATI**

BiotechnologieSanitarie.it



Molti i fattori che incidono sull'inquinamento indoor, compresi tutti gli essere viventi che condividono lo spazio vitale con noi. Tutti i dettagli in [inquinamento indoor.](#)



# **ESPOSIZIONE PROFESSIONALE**

BioteologieSanitarie.it

L'**esposizione professionale** è stata trattata spesso nelle pagine linkate nelle slide precedenti. In questo contesto le citiamo velocemente cominciando dai **metalli pesanti**.

C'è prima di tutto da sottolineare l'esposizione, generalizzata e non per categorie, della popolazione in toto. Infatti i metalli pesanti vengono continuamente emessi da attività antropiche (industriali, civili ed agricole) e li ritroviamo in tutte le matrici. Basti pensare alle industrie metallurgiche, ai fumi da consumo di combustibili, al traffico veicolare che libera piombo, all'usura dei pneumatici che invece libera zinco (in questi ultimi due casi si registra anche l'eliminazione del cadmio), alle pratiche agricole legate alla concimazione, alle deiezioni degli animali da allevamento particolarmente ricche di cobalto, rame e zinco, alle discariche, all'errato stoccaggio di sostanze pericolose, agli sversamenti accidentali che possono avvenire in vari modi.

La tabella, redatta con l'aiuto di un [documento dell'INAIL](#), mette in evidenza le azioni mutagene dei principali metalli pesanti, la possibile cancerogenicità e le categorie professionali a rischio. Ovviamente sui luoghi di lavoro devono essere predisposte tutte le procedure di legge per la protezione degli addetti.

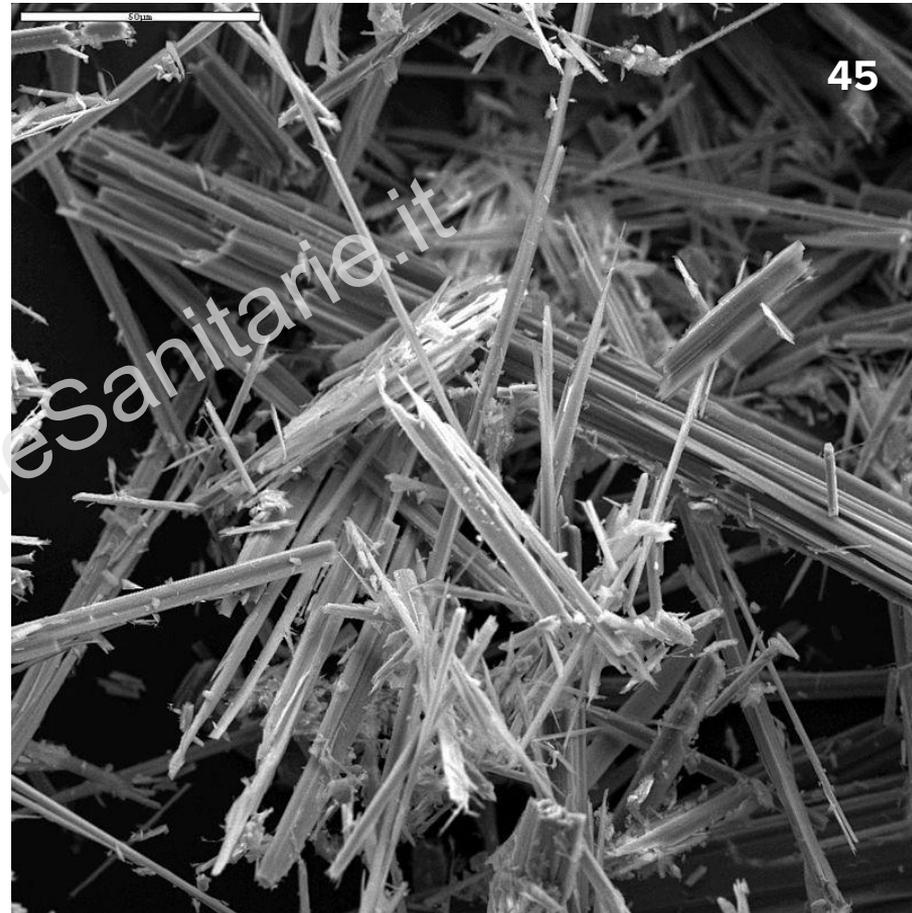
Metallo pesante	Azione mutagena	Cancerogenicità (organi bersaglio)	Categorie professionali a rischio
<p><b>Cromo</b> (pericolosi per la salute i composti del cromo esavalente cioè cromati e bicromati)</p> <p><u>IARC: gruppo 1 (composti del cromo esavalente)</u></p>	<p><u>DNA</u>: azione diretta  <u>Cellula</u>: blocco del ciclo cellulare, apoptosi, trasformazione cellulare</p>	<p>Cavità nasali, seni paranasali, polmoni</p>	<p>Addetti alla metallurgia, ai trattamenti galvanici come la cromatura, a particolari tecniche di concia dei pellami, alla produzione e impiego di vernici e ceramiche, alla litografia e fotoincisione, alla produzione di batterie, alla tintura dei tessuti, ad attività di laboratorio chimico</p>

Metallo pesante	Azione mutagena	Cancerogenicità (organi bersaglio)	Categorie professionali a rischio
<p><b>Arsenico</b> (composti inorganici come arsenico triossido e pentossido, acido arsenico, arseniato di sodio, potassio e calcio ...)</p> <p><u>IARC: gruppo 1 (arsenico e composti inorganici)</u></p>	<p><u>DNA</u>: azione indiretta, inibisce i sistemi di riparazione del DNA</p>	<p>Polmone, vescica, cute</p>	<p>Produzione di <b>arsenico e composti</b>, produzione di <b>semiconduttori</b>, produzione e impiego di <b>farmaci veterinari</b>, produzione e lavorazione del <b>vetro</b>, produzione e impiego di <b>antiparassitari e topicidi</b>, produzione e impiego di <b>pigmenti per vernici, pitture e ceramiche</b>.</p>
<p><b>Nickel</b> e composti (ossido e idrossido, solfato, nitrato di nickel)</p> <p><u>IARC: gruppo 1 (nickel e composti)</u> <u>gruppo 2B (nickel metallico e leghe)</u></p>	<p><u>DNA</u>: azione indiretta, inibisce i sistemi di riparazione del DNA</p>	<p>Cavità nasali, seni paranasali, polmoni</p>	<p><b>Produzione di nickel</b>, leghe e composti, sua raffinazione, fusione e saldatura di acciaio inox e altre <b>leghe</b> contenenti nickel, produzione e impiego di <b>pigmenti per vetro</b>, ceramica, porcellana, produzione di <b>batterie</b>, <b>nicelatura</b>, <b>tintura dei tessuti</b>, impiego del solfato di nickel come mordente</p>

Metallo pesante	Azione mutagena	Cancerogenicità (organi bersaglio)	Categorie professionali a rischio
<p><b>Cadmio</b> (cadmio e composti a numero di ossidazione 2 come ossido e idrossido, solfato e solfuro di cadmio ...))</p> <p><u>IARC: gruppo 1 (cadmio e composti)</u></p>	<p><u>DNA</u>: azione indiretta, inibisce i sistemi di riparazione del DNA</p>	<p>Polmone, rene</p>	<p>Produzione di <b>cadmio, leghe e composti</b> e fusione e saldatura di leghe contenenti cadmio, produzione di <b>componenti elettrici</b> (es. accumulatori), trattamenti galvanici: <b>cadmiatura</b>, produzione di <b>componenti elettronici</b> (es. tubi catodici), produzione e impiego di <b>pigmenti per vernici, pitture, vetro</b></p>

**Mutageni e quindi cancerogeni sono anche il cobalto e i composti inorganici del piombo. Proseguiamo con l'**asbesto****

L'**asbesto** (o amianto) fa parte di un gruppo di minerali che per diventare amianto deve essere sottoposto ad una serie di procedure a bassa temperatura e bassa pressione. Per essere amianto inalabile (foto di lato) il minerale deve essere sotto forma di fibre più lunghe di  $5\ \mu\text{m}$  e con rapporto lunghezza/larghezza di 3/1. Polveri contenenti fibre di amianto possono provocare gravi patologie come l'asbestosi, il mesotelioma pleurico, il carcinoma polmonare.



Anche in questo caso bisogna ricordare che la sua grande diffusione ha fatto sì che non ci si può fermare all'esposizione professionale. Bisogna parlare di esposizione generalizzata della popolazione.

*“L'amianto è stato utilizzato fino agli anni ottanta per la coibentazione di edifici, tetti, navi (ad esempio le portaerei classe Clemenceau), treni; come materiale da costruzione per l'edilizia sotto forma di composito fibro-cementizio (noto anche con il nome commerciale Eternit) utilizzato per fabbricare tegole, pavimenti, tubazioni, vernici, canne fumarie, e inoltre nelle tute dei vigili del fuoco, nelle auto (vernici, parti meccaniche, materiali d'attrito per i freni di veicoli, guarnizioni), ma anche per la fabbricazione di corde, plastica e cartoni. Inoltre, la polvere di amianto è stata largamente utilizzata come coadiuvante nella filtrazione dei vini.<sup>[6]</sup> Altro uso diffuso era come componente dei ripiani di fondo dei forni per la panificazione”*

*“Il primo paese al mondo a usare cautele contro la natura cancerogena dell'amianto tramite condotti di ventilazione e canali di sfogo fu il Regno Unito nel 1930 a seguito di pionieristici studi medici che dimostrarono il rapporto diretto tra utilizzo di amianto e tumori. Nel 1943 la Germania fu il primo paese a riconoscere il cancro al polmone e il mesotelioma come conseguenza dell'inalazione di asbesto e a prevedere un risarcimento per i lavoratori colpiti. Il primo stato a bandire l'amianto fu l'Islanda nel 1983 e attualmente oltre 50 paesi nel mondo hanno bandito l'amianto.*

*La produzione e lavorazione dell'amianto è fuori legge in Italia dal 1992, compresa la vendita“*

Da [Wikipedia](#)

**L'amianto agisce sia direttamente sul DNA che indirettamente attraverso i radicali liberi.**

**Le prossime slide sono ancora strutturate sotto forma di tabelle per meglio schematizzare l'azione di alcuni noti mutageni e cancerogeni e sono ancora tratte da un rapporto [INAIL](#) del 2015.**

Composti	Azione mutagena	Cancerogenicità (organi bersaglio)	Categorie professionali a rischio
<p><b>Benzene</b></p> <p><u>IARC: gruppo 1</u></p>	<p>Nella slide 74 viene spiegato il metabolismo del benzene e la sua trasformazione in un metabolita intermedio, il <u>benzochinone</u> con caratteristiche genotossiche. Il benzene è quindi un <u>promutagena</u>.</p>	<p>Sistema ematopoietico</p>	<p>Produzione di benzene, raffinazione del petrolio, produzione e distribuzione di carburanti, produzione di coloranti e di antiparassitari, produzione di detergenti e di esplosivi, di farmaci e di materie plastiche e fibre sintetiche, attività di laboratorio e che comportano combustioni in generale (sottoprodotto di combustione)</p>
<p><b>IPA</b></p> <p><u>IARC: gruppo 1 (benzo[a]pirene)</u></p>	<p>Nella slide 56, 57, 58, 59, 60 e 61 viene spiegato come non tutti gli IPA siano genotossici. Lo è il benzo[a]pirene che nel processo di detossificazione si trasforma in <u>BPDE</u> (eossido - <u>promutagena</u>), il vero cancerogeno.</p>	<p>Polmone, vescica, cute</p>	<p>Raffinazione di petrolio, produzione di coke da carbon fossile, di pece, produzione e impiego di nerofumo, produzione dell'alluminio e di oli minerali, attività che comportano l'uso di oli minerali (lubrificazione di macchine utensili, recupero di oli esausti, disarmo del calcestruzzo), produzione di asfalto e asfaltatura di strade e marciapiedi (contenuti nei fumi di asfalto, ) attività che comportano il contatto con fuliggine (particolato carbonioso), ad esempio pulizia e/o manutenzione di canne fumarie, bruciatori e caldaie, produzione della gomma, altre attività che comportano combustioni in generale (sottoprodotti di combustione)</p>

Composti	Azione mutagena	Cancerogenicità (organi bersaglio)	Categorie professionali a rischio
<p><b>Formaldeide</b></p> <p><u>IARC: gruppo 1</u></p>	<p>Nella slide 64 viene spiegato che la formaldeide è un <b>mutageno diretto</b> che forma addotti con il DNA.</p>	<p>Nasofaringe, sangue</p>	<p>Produzione di formaldeide, di esplosivi, di cosmetici (es. smalto per unghie, stiranti per capelli), di antiparassitari, produzione e impiego di disinfettanti e detergenti, conservazione di campioni in laboratori di istologia e anatomia patologica, imbalsamatura di animali, concia dei pellami, produzione e lavorazione di resine Ureico-Formaldeidiche (UF), Fenol-Formaldeidiche (FF), Melammino-Formaldeidiche (MF). Attività che comportano l'uso di resine formaldeidiche, ad esempio: produzione e impiego di adesivi, incollaggio e patinatura della carta, produzione e posa di pannelli di legno nobilitati con resine UF/MF, preparazione di anime per fonderia, trattamento anti piega dei tessuti (possibile rilascio come monomero libero)</p>
<p><b>Ammine aromatiche</b></p> <p><u>IARC: gruppo 1 (solo alcune)</u></p>	<p>Nella slide 69 e 70 viene indicato il loro ruolo di <b>promutageni</b></p>	<p>Vescica</p>	<p>Produzione di ammine aromatiche. Attività con l'uso di coloranti, ad esempio: colorazione di carta, gomma o materie plastiche, produzione di vernici e pitture, produzione di inchiostri per stampa. Produzione e impiego di tinture per capelli. Produzione di resine epossidiche e poliuretatiche</p>



# IL CIBO

BioTecnologieSanitarie.it

Il **cibo** è una fonte di esposizione legata all'intera popolazione che ci accompagna quotidianamente.

Le **aflatossine** sono già state spiegate come agente promutageno (slide 75).

Nel cibo possono accumularsi diversi mutageni ad opera di inquinanti ambientali legati ad attività antropiche (dalla coltivazione e allevamento, alla trasformazione industriale e al trasporto).

E infine vanno ricordati tutti i mutageni legati alle **modalità di cottura**.

Le **nitrosammine** hanno trovato spazio nelle slide 76, 77, 78 e 79. E sappiamo bene i problemi che creano come promutageni. Secondo lo IARC sono tra i principali responsabili del cancro allo stomaco. Oltre a derivare dai nitriti utilizzati come conservanti, si originano dalla *frittura* e dalla *arrostitura*.

Gli **IPA** sono stati già abbondantemente esaminati nella sezione dedicata agli eossidi (mutageni diretti) che derivano dal processo di detossificazione proprio degli IPA. *Cuocere la carne sulla fiamma diretta* provoca la pirolisi dei grassi. Anche *affumicare* carne e pesce non è propriamente salutare. Le **ammine aromatiche** (slide 69 e 70) si originano dalla combustione di sostanze organiche e quindi anche dal cibo. Sono promutageni e nel processo di detossificazione producono lo ione nitronio che è il vero agente mutageno.

Le **ammine eterocicliche** (AEC) si originano durante la cottura della carne dai suoi costituenti (proteine, carboidrati, acidi nucleici) quando migrano verso la superficie. Raggiunta una temperatura critica subiscono trasformazioni chimiche da cui si originano gli AEC, genotossici. Sembra che il trattamento nel forno a microonde prima della cottura limiti questi danni, almeno in parte. La soia fermentata e il wasabi giapponese, che sono prodotti naturali, avrebbero un effetto anticancro.



**D.L.n.81/2008**  
**Testo unico sulla  
salute e sicurezza  
sul lavoro**

Vediamo ora cosa dice la legislazione sulla

### “Protezione da agenti cancerogeni e mutageni”

*“In riferimento al Decreto Legislativo n. 81/2008, Titolo IX, Capo II, riguardante le attività lavorative nelle quali i **lavoratori possono essere esposti ad agenti cancerogeni e mutageni** si dispone che:*

*Tutte le lavorazioni con prodotti recanti la dicitura: “R45: può provocare il cancro”, “R49: può provocare il cancro per inalazione” oppure R46: mutageno, devono essere evitate, sostituendo detti prodotti con altri meno nocivi per la salute.”*

[Ulteriori informazioni.](#)



**I test per il controllo  
di genotossicità  
sulle matrici  
ambientali**

# Test di genotossicità

Come viene affrontato il controllo delle matrici ambientali dal punto di vista del rilievo e del monitoraggio delle sostanze mutagene e quindi probabilmente anche cancerogene? Nel tempo sono stati predisposti molti test.

Questa parte viene affrontata nel dettaglio in un'altra pagina del sito

Xenobiotici - Test di genotossicità e controlli delle matrici ambientali

# Photo credits

**1** Di Le informazioni sulla fonte di questo file multimediale sono mancanti.Per favore modifica questa pagina di descrizione del file fornendone la provenienza.Trasferito da en.wikipedia su Commons., CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=449798>

**2a** By Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com) - Own work, CC BY-SA 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=39403868>

**2b** By Jonsta247 - Own work, GFDL, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12481467>

**2c** By NIH [Public domain], via Wikimedia Commons

**2d** Di Iacopo Leardini - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1456945>

**3** By GYassineMrabetTalk ✉ This vector image was created with Inkscape. - Own work based on Chromosomenmutationen.png, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8466919>

**4** By Haploid\_vs\_diploid.svg: Ehambergderivative work: Ehamberg (talk) - Haploid\_vs\_diploid.svg, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=13308417>

**5** By Cary Bass - Created by Cary Bass using Adobe Illustrator on January 19, 2006., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=522558>

**6** By Healthvalue - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18017781>

**7** By Gerriet41 (Own work) [Public domain], via Wikimedia Commons

# Photo credits

- 8 By James Halpern, Bryan Hopping and Joshua M Brostoff - James Halpern, Bryan Hopping and Joshua M Brostoff: Photosensitivity, corneal scarring and developmental delay: Xeroderma Pigmentosum in a tropical country. In: Cases Journal 2008, 1:254 doi:10.1186/1757-1626-1-254 published under CC-by-2.0, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12628941>
- 9 By Unknown - National Cancer Institute (AV Number: AV-8500-3850; Date Created: 1985; Date Entered: 1/1/2001), <http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2184>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=859342>
- 10 Par Edgar181 — Travail personnel, Domaine public, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2640552>
- 11 Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56031371>
- 12 Par Histidine — Travail personnel, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12872151>
- 13 di proprietà dello S.A. R&D
- 14 Di w>User:Smokefoot - from English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2040705>

# Photo credits

**15** Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=55486800>

**16** Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48213467>

**17** Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=1354774>

**18** Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56088049>

**19** Di NEUROtiker - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2212118>

**20** Di NEUROtiker - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1658694>

**21** Di Fvasconcellos 14:15, 5 January 2008 (UTC) - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3342426>

**22** Di User:The Wednesday Island (of the English Wikipedia) -

[http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Psoriasis\\_on\\_back.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Psoriasis_on_back.jpg), CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1084344>

**23** GFDL con disclaimer, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=445315>

# Photo credits

**23a** Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=91285>

**23b** By Inductiveload - Own work, Inkscape, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3922058>

**23c** By Inductiveload - self-made, Inkscape, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3921983>

**23d** By Calvero. - Selfmade with ChemDraw., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1696698>

**23e** By

<http://resourcescommittee.house.gov/subcommittees/emr/usgsweb/photogallery/images/Coal,%20anthracite.jpg>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22263>

**23f** By Branork - Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3811632>

**23g** By Einar Helland Berger - Own work, CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1754974>

**23h** By © 2005 by Tomasz Sienicki [user: tsca, mail: tomasz.sienicki at gmail.com] - Photograph by Tomasz Sienicki / Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=172810>

**23i** <http://maxpixel.freegreatpicture.com/Sausage-Viand-Food-Dish-Smoke-Grill-Barbecue-2562297>

**23l** By Eleska - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11570607>

# Photo credits

- 23m** By Zephyris at the English language Wikipedia, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2268968>
- 24** Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=61274>
- 25** By TransControl (english wikipedia) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons
- 26** Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=414719>
- 27** Di Paginazero - mio disegno, Pubblico dominio,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48220663>
- 27a** Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1518927>
- 28** Di Cacycle at the English language Wikipedia, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=112805>
- 28a** Disegno di proprietà dello studio associato R&D
- 29** Di Jü - Opera propria, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=15065679>
- 30** pixnio.com
- 31** Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=3977269>
- 32** - <https://www.flickr.com/photos/haukeland/6510228733>
- 33** Di Fvasconcellos - self-made by Fvasconcellos., Pubblico dominio,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=899299>

# Photo credits

34 Di Yikrazuul - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4117211>

35 By Pancrat (Own work) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via Wikimedia Commons

36 By Yikrazuul (talk) - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35509794>

37 Inquinamento da industrie - CCO Public Domain (pixnio.com)

38 Traffico veicolare - <https://www.flickr.com/photos/tranks/168394371>

39 Comignolo - CCo Public Domain (pixabay.com)

40 Inceneritore - CC BY-SA 2.5, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=1455357>

41 Fiume inquinato - By Petitcodiac Riverkeeper Inc. [CC BY-SA 3.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via Wikimedia Commons

42 Lisciviazione delle acque - By Lynn Betts, photographer [Public domain], via Wikimedia Commons

43 Inquinamento del suolo in Cina - By JungleNews (Own work) [CC BY-SA 4.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)], via Wikimedia Commons

44 Cane sdraiato sul tappeto - CCO Public Domain (pixabay.com)

45 Di <http://usgsprobe.cr.usgs.gov/picts2.html>, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=690637>