

Ernesto Burgio

AMBIENTE E SALUTE

Inquinamento, interferenze sul genoma umano
e rischi per la salute



PREMESSA

*The important thing in science is not so much to obtain new facts
as to discover new ways of thinking about them.*

Sir William Bragg¹
(Nobel Prize for Physics, 1915)

Per decenni l'*ambiente* è stato definito in modo vago e considerato come un determinante di salute fra i tanti. La gran parte dei medici e degli operatori sanitari considerano la tematica *ambiente e salute* come non particolarmente interessante. Al contrario se si propone come titolo di un corso di formazione "*Genetica/genomica* (o, negli ultimi anni, *Epigenetica*) e Salute" l'interesse è assicurato. Cercheremo di spiegare come tutto questo sia frutto di un singolare fraintendimento e rischi di condurre a una fatale sottovalutazione di problematiche di importanza primaria non solo per la salute umana, ma per la sopravvivenza stessa della nostra specie.

Lo scarso interesse da parte dei medici (e in particolare dei medici italiani) per la tematica **ambiente e salute** è frutto di una condizione di profonda ignoranza della materia: ignoranza dovuta *in parte* al fatto che nel nostro *curriculum studiorum* l'argomento ha scarso rilievo e valore, *in parte* ad alcuni errori di fondo che hanno profonde radici nel modello bio-medico e scientifico imperante.

Una riflessione critica riguardo a una simile tematica non può che partire da alcune domande veramente fondamentali: cosa s'intenda generalmente e cosa dovremmo intendere con il termine **ambiente** e cosa con il binomio **inquinamento ambientale**? In che misura le migliaia di nuovi agenti chimici di sintesi e/o di scarto che abbiamo immesso in pochi anni in atmosfera e nelle catene alimentari possono interferire con il funzionamento, con la stabilità, con la corretta trasmissione del nostro DNA (o del nostro genoma) da una generazione all'altra? Quante tra queste "nuove" molecole (che non sono cioè il prodotto di una lenta co-evoluzione molecolare) sono state sufficientemente indagate, tanto da poter dimostrare o escludere un loro possibile effetto dannoso sul DNA e sulla salute umana? E analogamente, per quanto concerne l'introduzione in ambiente di sempre nuove sorgenti artificiali di radiazioni non ionizzanti: cosa sappiamo circa la possibilità che le diverse radiofrequenze (da sole o in sinergia con altre fonti e forme di inquinamento chimico-fisico) interferiscano con il nostro DNA e/o con le principali *pathways* segnaletiche intra- e intercellulari? E ancora: in che misura i continui e stupefacenti progressi nel campo della genetica, della biologia molecolare e più specificamente dell'epigenetica hanno cambiato il nostro modo di studiare, interpretare, valutare gli effetti che una simile, drammatica trasformazione ambientale potrebbe avere sulla nostra salute e sullo stesso processo bio-evolutivo? E per converso: in che misura le trasformazioni epidemiologiche in atto sono state fin qui correttamente analizzate e collegate a quanto andiamo scoprendo (e ci sforziamo di comprendere) in campo molecolare?

Una prima riflessione si impone. Negli ultimi anni la ricerca nel campo della **biologia molecolare** e, in particolare, dell'**epigenetica** ha dimostrato che le **sollecitazioni** e le **informazioni** provenienti dall'ambiente:

- non solo vengono recepite, trasmesse, elaborate, integrate a vario livello... dagli organi/epiteli sensoriali specifici posti sulla superficie del nostro corpo... dalle vie extracellulari di trasmissione del segnale... dai recettori posti sulle membrane cellulari... dalle complesse *pathways* molecolari intracellulari di elaborazione e modulazione del segnale...

- non solo sono in grado di indurre l'**epigenoma** (cioè la componente più “fluida”, da alcuni scienziati definita il *software*, del nostro genoma) a reagire, modificando nel continuo l'assetto cromatinico e quindi le potenzialità espressive e il funzionamento di miliardi di cellule.
- ma sono addirittura in grado di interagire direttamente o indirettamente (per il tramite dell'epigenoma e di tutta una serie di proteine enzimatiche e RNA minori che, per così dire, gravitano attorno al DNA) con la stessa sequenza-base del DNA inducendola a trasformarsi e modificando, in ultima analisi, il nostro fenotipo.

Su queste basi possiamo anche affermare che non c'è **modifica del nostro fenotipo** che non sia indotta dall'**ambiente** (cioè dalle **informazioni** provenienti da questo) e modulata dall'**epigenoma**.

Ma se le cose stanno in questi termini, se è ormai provato che le sollecitazioni/informazioni provenienti dall'ambiente inducono, in ultima analisi, nel nostro organismo modifiche molecolari, cellulari, tissutali, sistemiche più o meno stabili a carico del nostro fenotipo... come è possibile che l'**ambiente** venga ancora considerato un determinante **secondario** di salute?

Una prima risposta è che molte delle suddette conoscenze non sono ancora sufficientemente condivise al di fuori dell'ambito ristretto dei ricercatori ed esperti della materia; molte sono considerate, da taluni scienziati e ricercatori, come mere ipotesi o addirittura rifiutate nella misura in cui **contraddicono** la rappresentazione scientifica dominante; altre non sono sufficientemente condivise; la gran parte non è stata ancora inserita e integrata nel grande *puzzle*, in via di definizione, di una **bio-medicina al contempo molecolare, evolutivistica, sistemica**.

Alcune di queste idee e nozioni vengono anche criticate sul piano teoretico ed epistemologico: esempio emblematico è l'uso del concetto (o metafora) di **informazione** in campo biologico e in particolare in ambito genetico. È utile ricordare, a questo proposito, che il termine *informazione* è usato, in questo ambito, da decenni: diciamo almeno a partire dalla definizione del cosiddetto *Dogma di Crick* secondo cui l'*informazione* di base (il programma per la costruzione degli organismi) sarebbe contenuta essenzialmente nel DNA e la sua realizzazione/attualizzazione seguirebbe un flusso (*informazionale*) monodirezionale obbligato, dal DNA, all'RNA, alle proteine. O dalle riflessioni di Monod e Jacob sulla grammatica e sul senso della vita.

La critica a questo modello, evidentemente e dichiaratamente **lineare e riduzionistico**, da parte di alcuni scienziati è assolutamente legittima, nella misura in cui si basa sulla nozione di *circolarità* del flusso di *informazioni* (*chimico-fisiche*: inerenti alla diversa conformazione molecolare delle varie sostanze e forme di vita o alla differente frequenza e lunghezza d'onda dell'energia radiante) che attraversa la biosfera e sollecita e, in certa misura plasma, gli esseri viventi.

Altri ricercatori e scienziati, però, giungono a contestare l'uso stesso del termine *informazione* in biologia, sostenendo trattarsi di una *metafora*, quindi di qualcosa di essenzialmente concettuale (o addirittura linguistico) che, come tale, non può avere un ruolo fondamentale in ambito scientifico. Critica difficilmente accettabile che dimentica come tutta la scienza e in particolare la biologia faccia uso di metafore (basti pensare al concetto di *selezione naturale* che domina il campo della biologia evolutivistica da Darwin in avanti) e come almeno a partire dal primo '900 (Heisenberg) la consapevolezza che qualsiasi teoria (rappresentazione) scientifica nasce, per così dire, nella mente umana (piuttosto che dalla diretta esperienza del mondo) dovrebbe essere propria di tutti gli uomini di scienza.

Il discorso si fa ancora più complesso se proviamo a porci la domanda: *Come interferisce l'ambiente sulla salute umana?* E, più specificamente *Potrebbero le drammatiche trasformazioni ambientali provocate da Homo sapiens sapiens in pochi decenni aver (svolto) un ruolo significativo nelle recenti trasformazioni epidemiologiche?* In pratica: su quella che è stata definita una quarantina di anni fa come l'*era delle malattie degenerative e antropiche*² o su una più complessiva e articolata **Rivoluzione epidemiologica del XX secolo**, consistente, come vedremo, in un duplice *trend* epidemiologico: una rapida riduzione delle patologie acute, infettive e parassitarie, che per millenni hanno caratterizzato la nostra vita sulla terra (e contribuito a formare i nostri sistemi

difensivi e, più in generale, immuno-competenti) e un incremento speculare di malattie cronico-degenerative (endocrino-metaboliche, del neurosviluppo e neurodegenerative, immunomediate e tumorali) che caratterizza la vita dell'uomo in epoca post-industriale?

Cercheremo di mostrare quali siano i principali limiti concettuali e le inerzie culturali che ci impediscono di collegare tra loro le nozioni e conoscenze suaccennate.

A tale scopo cercheremo, *in prima battuta*, di definire

- l'**ambiente** quale fonte di **informazioni**, cioè di sollecitazioni specifiche, in grado di indurre nel nostro e in altri organismi reazioni e modifiche epigenetiche, genetiche/genomiche e fenotipiche;
- l'**inquinamento** in termini di modifiche quali-quantitative recenti della composizione chimico-fisica dell'ecosfera (atmosfera, idrosfera, litosfera, biosfera) e delle catene alimentari, in grado di indurre negli organismi (e in particolare nell'uomo) modifiche (epi)genotipiche e fenotipiche sufficientemente stabili, documentate e chiarite sul piano dei meccanismi patogenetici.

Proveremo a chiederci in che modo e in che misura

- i **modelli patogenetici** attualmente *in auge* riescano a spiegare l'insorgenza di malattie generalmente collegate (almeno in parte) a fattori ambientali e, in particolare, a specifiche situazioni di inquinamento;
- **modelli patogenetici** che tengano conto delle più recenti acquisizioni nel campo della biologia molecolare, in particolare nel campo dell'**epigenetica**, cioè di quella branca della biologia molecolare che studia specificamente le modifiche molecolari indotte dalle sollecitazioni e informazioni provenienti dall'ambiente (e in particolare dal microambiente tissutale) nel genoma delle cellule, siano utili/necessari per una migliore comprensione della rivoluzione epidemiologica in atto.

Cercheremo quindi di comprendere quanto sia **urgente e necessaria in campo bio-medico** l'abbandono di un modello, ormai superato - lineare, gene-centrico, statico e passivo - di **DNA** e l'introduzione di un nuovo modello di **genoma**, complesso/sistemico, attivo, interattivo, reattivo alle sollecitazioni/informazioni provenienti dall'ambiente [non solo per ciò che concerne la componente **epigenetica**, più fluida e dinamica (le marcature labili a carico delle code istoniche e del DNA, i *networks* di RNA minori, la conformazione tridimensionale della cromatina) ma anche, come meglio vedremo, per la stessa sequenza di DNA, a partire dalle cosiddette **sequenze mobili** (incredibilmente da taluni tuttora considerate *junk/spazzatura*, semplici residui di precedenti invasioni virali, ma che secondo alcuni biologi molecolari rappresentano la componente più dinamica del DNA, in grado di indurre, specie in situazioni di *stress* cellulare e tissutale, modifiche reattive e adattative nella sequenza e, in ultima analisi, del fenotipo)]³.

Già sulla base di queste poche riflessioni è facile intuire come una più profonda conoscenza e una più precisa definizione *da un lato* di ciò che si debba intendere per **ambiente** (e in particolare per **inquinamento**), *dall'altro* delle **interazioni molecolari e in particolare epigenetiche e genomiche** indotte da questo, possano aiutarci a meglio inquadrare

- tanto i singoli **meccanismi patogenetici e quadri patologici** provocati o co-determinati da fattori e modifiche ambientali;
- quanto le più complessive **trasformazioni epidemiologiche** che caratterizzano il mondo post-industriale.

Accenneremo poi al fatto che un tale inquadramento, meglio definito nei dettagli e al contempo più complessivo, ci consentirebbe di rivedere e di meglio comprendere

- tanto i meccanismi che le modalità della continua **interazione tra ambiente esterno** (informazioni esogene), **ambiente interno** (in particolare ecosistema microbica endogeno) e **cellule** (in particolare **genoma** cellulare) nell'ambito del singolo organismo umano,
- quanto i **meccanismi e le modalità bio-evolutive**, concernenti l'intera biosfera e le diverse specie.

Torneremo a più riprese sulla fondamentale differenza esistente:

- tra il **modello bio-evolutivo neodarwinista** (oggi dominante), nel quale l'**ambiente** svolge un ruolo essenzialmente **selettivo** su organismi e specie intrinsecamente (e in buona sostanza casualmente/stocasticamente) mutevoli (mutanti),
- e un **modello bio-evolutivo alternativo**, definibile come **costruttivo e neo-lamarckiano**, nel quale l'**ambiente**, inteso come fonte di **informazioni** sempre nuove e diverse, eserciti un ruolo **istruttivo** cioè **induttivo** di modifiche epigenetiche, genomiche e fenotipiche, tanto sulle **cellule somatiche e staminali** (tessutali) degli organismi adulti (con effetti immediati), che sulle **cellule germinali e sulle cellule embrio-fetali in via di differenziazione** (epigenetica, genomica e fenotipica) (con effetti transgenerazionali e collettivi/di specie nel medio-lungo termine: **modello devo-evo**).

È utile, a questo proposito, ricordare come:

- la sigla **evo-devo** derivi da *Evolutionary Developmental Biology* (*Biologia evolutiva dello sviluppo*), la disciplina scientifica che analizza in chiave evolutiva la struttura e le funzioni del genoma e indaga il rapporto tra sviluppo embrio-fetale di un organismo (*ontogenesi*) e l'evoluzione della sua popolazione di appartenenza (*filogenesi*);
- nell'ambito della storia dell'evoluzionismo la corrente **evo-devo** abbia cercato di reintegrare l'embriologia al modello evolutivo dominante⁴;
- utilizzare il binomio **devo-evo** significhi stressare ulteriormente il dato di fatto innegabile che è nel periodo embrio-fetale, quindi, come meglio vedremo, al momento della **programmazione epi-genetica di cellule, tessuti e organi** che la Natura mette in campo e alla prova, in miliardi di organismi, le sue **strategie e soluzioni adattative/evolutive**.

Difficile non riconoscere l'importanza di questa problematica:

- se infatti nell'ambito di un **modello bio-evolutivo neo-darwinistico/selettivo** le drammatiche trasformazioni dell'ambiente (cioè della composizione chimico-fisica dell'ecosfera) indotte dall'uomo potrebbero svolgere un ruolo tutto sommato secondario e necessiterebbero di tempi lunghissimi per produrre conseguenze significative
- nell'ambito di un **modello bio-evolutivo, neo-lamarckiano, induttivo e istruttivo**, le continue sollecitazioni **informazionali** apportate da migliaia di molecole di sintesi e/o dai prodotti di scarto dei processi industriali (non frutto di una lenta *co-evoluzione molecolare* adattativa), le continue modifiche antigeniche indotte in virus e microrganismi (endogeni ed esogeni) esposti a una potente pressione selettiva e induttiva (*horizontal gene transfer*), l'incessante immissione in ambiente di nuove forme e tipologie di energia radiante, tanto ionizzante che non-ionizzante (in questo secondo caso si tratta di radiofrequenze del tutto nuove in ambito bio-evolutivo) potrebbero invece indurre effetti drammatici direttamente e in breve tempo.

Vedremo, in particolare, che nell'ambito di questo secondo modello/paradigma, le **malattie cronico-degenerative e tumorali** verrebbero a configurarsi come modificazioni reattivo/adattative stabili del nostro epigenotipo/fenotipo (e in certa misura del nostro genotipo), **indotte** appunto dalla drammatica trasformazione ambientale e delle catene alimentari operata da *Homo sapiens* in pochi decenni... e acquisterebbero un significato assai più drammatico.

Questo volume non ha alcuna pretesa di completezza e neppure di sistematicità.

Nasce con l'obiettivo di proporre una **lettura diversa** da quella dominante dei modi in cui l'inquinamento ambientale e, in particolare, la drammatica alterazione chimico-fisica dell'ecosfera, operata dall'uomo in pochi decenni, rischia di **interferire** pesantemente non solo con il nostro stato di salute, ma persino con i processi bio-evolutivi.

A questo scopo proporremo una breve disamina di quelli che sembrano poter essere, alla luce della letteratura scientifica più aggiornata, i reali effetti sulla salute individuale e collettiva dell'inquinamento atmosferico:

esempio emblematico di una situazione in cui a rischiare di essere aspramente e durevolmente danneggiati non sono/saranno più/tanto (come nell'epidemiologia tradizionale/occupazionale) alcune specifiche categorie di soggetti pesantemente esposti, ma l'intera popolazione e, in particolare, i bambini e le generazioni future.

Proporremo quindi alcuni esempi altrettanto emblematici di quelle che potrebbero essere le conseguenze epidemiologiche di questa esposizione sempre più collettiva e precoce ad agenti e sostanze epigenotossiche, mutagene, procancerogene: la **“pandemia” di obesità e diabete 2** e quelle (forse meno eclatanti, ma non meno preoccupanti) di **malattie del neurosviluppo, neurodegenerative e tumorali** che, come accennavo, potrebbero configurare una vera e propria **rivoluzione epidemiologica** (caratterizzata non solo da un aumento progressivo, ma anche da una significativa anticipazione dell'età di esordio di tali patologie) e che potrebbero essere (come cercherò di chiarire) la drammatica conseguenza dei tentativi di ri-programmazione epigenetica (reattivo-adattativa) di organi e tessuti messi in atto dall'embrione-feto (**fetal programming**).

A conclusione di questa disamina critica sul drammatico panorama biologico-sanitario che potrebbe far seguito a un'esposizione sempre più collettiva e precoce a migliaia di molecole di sintesi o di scarto (per la quasi totalità insufficientemente studiate) e a una crescente varietà e quantità di radiazioni ionizzanti e non-ionizzanti, crediamo di poter affermare:

- che per troppo tempo ci siamo lasciati rassicurare da **dati epidemiologici parziali e letti in modo troppo ottimistico**: in particolare per quanto concerne i dati sull'incremento complessivo dell'età media, che a questo punto sembrerebbe configurarsi come l'effetto, purtroppo transitorio, di tutta una serie di miglioramenti igienici, tecnologici, farmacologici e sanitari in genere, che al contempo rischiano, paradossalmente, di mascherare le ricadute negative di quello stesso progresso scientifico e tecnologico che ci ha permesso di vivere, per alcuni decenni, meglio e più a lungo;
- che soltanto una strategia concreta, responsabile e lungimirante di **prevenzione primaria**, imperniata su una progressiva riduzione dell'immissione in ambiente e catene alimentari di molecole ed agenti potenzialmente (epi)genotossici, che potrebbero interferire in modo determinante sulla programmazione embrio-fetale e quindi sull'avvenire della nostra specie, da molti evocata (il più delle volte in modo improprio), ma mai realmente programmata e perseguita potrebbe impedire un ulteriore peggioramento della situazione che potrebbe avere conseguenze imprevedibili per la salute dell'uomo e dell'intera biosfera.

Ernesto Burgio

Presidente ISDE Scientific Committee (International Society of Doctors for Environment)

Membro Commissione Ambiente e Salute SIP (Società Italiana di Pediatria)

Membro Comitato Scientifico ECERI (European Cancer and Environment Research Institute)