

ciali e il Servizio Veterinario Regionale. Maps coordina e gestisce il flusso informativo del *network*, il Dipartimento di Ingegneria dell'informazione (Dei) cura lo sviluppo e la gestione della piattaforma informatica.

Nella pratica, i veterinari che su base volontaria aderiscono al progetto possono inserire nel database le informazioni diagnostiche di qualsiasi natura ottenute nella loro attività, generando così l'*input* grezzo che verrà immagazzinato ed elaborato per ritornare come informazione aggregata e fruibile a tutti i livelli del *network*. In questo sistema tutti i medici veterinari della Regione del Veneto fungono da veri e propri *rilevatori* epidemiologici ed assumono un significativo ruolo sociale poiché si fanno carico di uno sforzo supplementare non finalizzato al soddisfacimento del proprio interesse personale e professionale, ma con carattere di rilevanza pubblica.

Secondo la filosofia della Medicina Unica, il sistema è stato predisposto per potersi interfacciare con le banche dati sanitarie umane, grazie all'utilizzo di un sistema di classificazione de-

rivato direttamente dal modello *International Classification of Diseases* che la Who ha proposto come standard per gli studi epidemiologico-statistici e per la programmazione sanitaria in medicina umana. La decima versione di tale classificazione (ICD-10) è stata sottoposta a una revisione e a un adattamento allo scopo di renderla compatibile con la medicina veterinaria e di migliorarne la fruibilità nella pratica clinica quotidiana.

Le potenzialità del progetto Svetpet interessano trasversalmente la Sanità Pubblica e la professione veterinaria nella sua globalità. Come prima cosa, il rafforzamento della relazione tra pubblico e privato è premessa per una sinergia di azione diretta ad aumentare l'efficacia e l'efficienza della sorveglianza dei *pet*. Infatti il monitoraggio produrrà informazione che necessariamente sarà tradotta, elaborata e reindirizzata a tutti i livelli del *network*, consentendo il raggiungimento sia di obiettivi collettivi (sorveglianza e gestione delle zoonosi) sia di finalità legate propriamente alla professione veterinaria pratica. Se da un lato i Servizi Veterinari avranno

modo di predisporre piani di prevenzione e controllo delle zoonosi basati su un sistema di sorveglianza ben organizzato, i liberi professionisti potranno utilizzare le informazioni generate dal sistema e quindi la conoscenza della realtà epidemiologica nella quale operano per gestire al meglio la propria attività quotidiana, la propria formazione, gli investimenti e l'acquisto di attrezzature specialistiche, l'utilizzo di strumenti diagnostici. Allo stesso tempo il *network* potrà consentire di ridurre le distanze tra i liberi professionisti con evidenti possibilità di interazione e condivisione professionale.

In conclusione, Svetpet vuole costituire un esempio di *One health-One medicine*, finalizzato a colmare il vuoto informativo relativo alle specie animali d'affezione, a quanto ci consta unico in ciò a livello nazionale, avviando una cooperazione tra veterinaria pubblica e privata.

Qualsiasi informazione aggiuntiva o chiarimento possono essere richiesti agli autori inviando una mail al seguente indirizzo di posta elettronica svetpet.maps@unipd.it. ■

“GETTING TO KNOW CANCER”

INQUINANTI AMBIENTALI E TUMORI

Bisogna comprendere i tumori e curarli con strumenti nuovi.

di F. Roperto*, C. Mucciolo**

*Dipartimento di Biologia, Unina - Federico II, Napoli

**ASL di Salerno, Dipartimento di Prevenzione Area Sud - Servizio Igiene Alimenti di O.A.

Predire gli effetti sulla salute pubblica e sull'ambiente, di una miscela di inquinanti, è possibile solo se si conosce la composi-

zione chimica e se si conosce il potenziale meccanismo di azione delle varie componenti. Di moltissime sostanze presenti nell'ambiente, siano esse di origine antropica o naturale, è ormai noto il profilo tossicologico. Per molte di esse è possibile predire l'effetto anche per esposizioni a lungo termine. Tuttavia, se il progredire della scienza e il progresso tecnologico ci consentono di affinare sempre di più sia la possibilità di definire la pericolosità di una so-

stanza sia di monitorarne la presenza nell'ambiente, è proprio l'acquisizione di nuove conoscenze che ci mostra i limiti degli strumenti di cui attualmente disponiamo per la predizione del rischio aggregato, cioè quello derivante dall'esposizione a un singolo inquinante presente in più matrici, e del rischio cumulativo, determinato da più inquinanti diversi in una singola matrice. Ci sono alcuni approcci che cercano di superare questi limiti, quali ad esempio l'uso dei metodi alter-

nativi, che includono test *in vitro* e modelli struttura-attività, coadiuvati dall'uso delle tecnologie della tossicogenomica, integrati nella tossicologia computazionale, che abbina lo studio sperimentale delle tossine e la simulazione assistita da calcolatore e identifica le reazioni chimiche tra tossine e costituenti dell'organismo, come proteine ed enzimi, sfruttando calcoli matematici e il potenziale del computer. Sono approcci sofisticati, resi possibili dal progresso tecnologico, meno costosi e lunghi dei test sugli animali, utili, dunque, per analizzare molte molecole in più miscele, ma anche utilizzare i molti dati pre-esistenti, anche da test su animali, migliorandone il potere predittivo e facilitando l'estrapolazione del dato sperimentale all'esposizione umana.

ESPOSIZIONE AMBIENTALE E INSORGENZA DELLE PATOLOGIE

I primi risultati da questi tipi di approcci mostrano che è possibile operare una predizione di rischio basata su molecole strutturalmente simili, o, quanto meno, con simile meccanismo d'azione che, contemporaneamente presenti, determinano un effetto additivo su uno stesso bersaglio.

Tuttavia, le malattie che originano dalle esposizioni ambientali sono l'effetto di una intricata rete di reazioni che comprende più percorsi e più bersagli. I meccanismi di controllo e di difesa dell'organismo nei riguardi degli xenobiotici, le molecole che vengono ritenute estranee, sono tali che solo il danno operato a più livelli, esteso e indirizzato a bersagli molecolari chiave, può tramutarsi in una patologia cronico-degenerativa. Molti di questi meccanismi di difesa sono anche frutto di processi evolutivi e di adattamento alla presenza di molti inquinanti, naturalmente presenti nell'ambiente e del tutto indistinguibili da quelli prodotti dalle attività antropiche. Anche quei composti, definiti genotossici, che arrivano direttamente al



cuore della cellula e inducono un danno diretto sul Dna, quei composti per i quali è impossibile definire una dose soglia al di sotto della quale non appare esserci l'effetto indesiderato, non sono in grado con un solo evento di sostenere l'intero processo di insorgenza e progressione della malattia. Una patologia legata a una esposizione ambientale è il frutto, dunque, di fattori che sono in grado di annientare questi meccanismi, operando contemporaneamente su più fronti e superando quello che potremmo definire un limite di sopportazione del nostro organismo (*body burden*). Una miscela complessa in una esposizione ambientale e, ancora di più, diverse miscele complesse presenti in più matrici ambientali, potrebbero innescare una serie di eventi simultanei o in cascata che determinano *la starting line* per l'insorgenza di una patologia.

Questo è vero per tutte le patologie? Per molti anni si è discusso del paradigma delle malattie cronico-degenerative, quella chiave di volta comune alle patologie cardiovascolari, tumorali, neurodegenerative, dismetaboliche, quell'unico evento comune, in grado di innescare una catena di eventi con esiti diversi, ma, comunque, gravi. Se identificare la radice comune rap-

presenta una sfida con un obiettivo che sembra essere ancora molto lontano da raggiungere, la possibilità di studiare la fitta e intricata rete di eventi tra essi interrelati è offerta dalla identificazione di caratteristiche comuni (*cross talking*) comuni a più patologie. La patologia tumorale è quella che maggiormente si presta a rappresentare la complessità di quanto finora detto.

Il tumore è l'esito di una serie di eventi concatenati: danni genetici non più riparabili e che si accumulano, rendendo la cellula maggiormente incline a commettere errori durante la replicazione (instabilità genetica), uno stato infiammatorio che tende a cronicizzarsi creando le condizioni per l'alterazione dello stato tissutale (*initiation*), il metabolismo alterato come conseguenza della produzione di proteine funzionali errate (deregolazione del metabolismo), la possibilità di sfuggire alla sorveglianza immunitaria (elusione del sistema immunitario), una crescita cellulare disorganizzata e incontrollabile determinata da una parte dall'induzione di stimoli proliferativi dall'altra dalla perdita di controllo del ciclo replicativo e dalla incapacità di innescare meccanismi di morte programmata

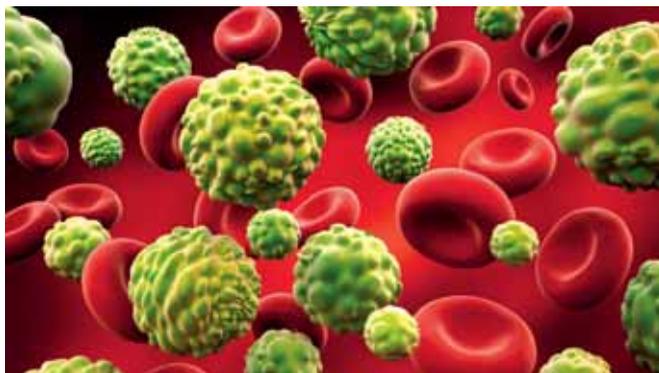
per le cellule alterate (sostentamento dei segnali proliferativi, elusione dei segnali che sopprimono la crescita, resistenza alla morte cellulare), la capacità di costruire la propria rete di vasi sanguigni per sostenere l'incremento di richiesta di fonti energetiche (angiogenesi) fino all'acquisizione di uno stato di immortalità replicativa e delle caratteristiche maligne che consentono l'invasione dei tessuti adiacenti (*promotion*) e la colonizzazione di organi lontani (*progression*). Tutti questi eventi sono ritenuti essere i tratti distintivi (*hallmarks*) del tumore, una catena di avvenimenti che segnano il cammino multifasico della trasformazione di una cellula. Eravamo finora abituati a vederli come tappe di un processo lento e cadenzato e in qualche modo lineare, reversibile nelle prime fasi, controllabile fintanto che le cellule trasformate non si rendessero indipendenti dal tessuto normale circostante, e acquisissero una completa autonomia di crescita.

CONCLUSIONI

Oggi bisogna guardare con occhi diversi la complessità della patologia tumorale, che ci appare come un intreccio di eventi, tra loro correlati, quasi concatenati, come nell'affascinante spiegazione che ne viene data paragonando gli *hallmarks* tumorali alle componenti *yin-yang* dell'organismo, dove l'effetto tumorale (*yang*) indotto dalla componente infiammatoria iniziale prevale sulle proprietà tumoricide (*yin*) del sistema immunitario e ci interroghiamo se attacchi contemporanei possano accelerare il processo tumorale, facendo prevalere l'effetto *yang* e accorciando i tempi in cui la crescita diventa incontrollabile.

Abbiamo bisogno di tessere una tela delle conoscenze della biologia e della storia naturale del tumore e incrociarle con le conoscenze sul me-

canismo d'azione degli inquinanti ambientali alla luce di nuovi meccanismi molecolari quali l'autofagia. È necessario rovesciare la prospettiva di studio, non partendo da quelle interazioni fra inquinanti diversi per cercare di capire la potenza di una miscela complessa, ma cercando di comprendere, in base alle conoscenze per ogni singolo composto e del suo ruolo nel contribuire all'acquisizione di uno o più tratti distintivi del tumore, se la simultanea presenza di più inquinanti, con meccanismi d'azione diversi, possano contemporaneamente agire su più di un bersaglio, determinando, anche a basse dosi, un incremento della risposta. L'obiettivo da raggiungere, "Getting to know cancer" è arrivare a conoscere e capire, per prevenire, prima ancora di curare.



Bisogna concentrarsi sul possibile effetto cancerogeno delle miscele complesse formate da composti comunemente riscontrati nell'ambiente. Oggi ci si concentra sull'identificazione di composti singoli che siano cancerogeni "completi", ma le conquiste della scienza che si occupa di tumori ci hanno già dimostrato che il tumore è il risultato di una serie di eventi chiave che possono essere scatenati indipendentemente.

Allo stesso tempo, sappiamo che molti composti possono avere effetti sorprendentemente potenti a basse dosi (*low dose hypothesis*). Bisogna studiare la possibilità degli effetti che le esposizioni a basse dosi a composti ambientali possa contribuire all'ele-

vata incidenza di tumore che la nostra società si trova ad affrontare. Le chemioterapie di cui disponiamo oggi o uccidono le cellule con farmaci tossici o arrestano la malattia con farmaci che colpiscono uno o due bersagli cellulari, ma tutti i tumori, di qualunque tipo, sviluppano una grande varietà di cellule tumorali mutate, così che sono frequenti sottopopolazioni cellulari che sono resistenti agli attuali approcci terapeutici. Per superare questo problema, sono state messe a punto forme di chemioterapia combinata che si rivolgono a bersagli multipli, ma la tossicità associata a queste terapie impedisce di trattare più di un numero limitato di bersagli. Dunque, sulla base delle più recenti scoperte, si sta disegnando un approccio non tossico, a largo spettro, che può agire su più bersagli prioritari simultaneamente.

Se questo particolare approccio avrà successo ci consentirà di prevenire il tumore, integrare i trattamenti standard e prolungare il tempo di sopravvivenza dell'uomo e/o animale che sono ad alto rischio di ricaduta. La valutazione su composti chimici comuni pensati essere sicuri deve essere rivista

e bisogna cambiare l'approccio regolatorio a questi composti dal punto di vista della valutazione della sicurezza. Allo stesso modo, dal punto di vista terapeutico, credo che i ricercatori che si occupano di questo aspetto saranno in grado di mostrare presto che è possibile utilizzare una chimica non tossica che tenga conto simultaneamente dei molti aspetti della biologia del tumore (cioè considerando un approccio a largo spettro) e identificare le possibilità di miglioramento terapeutico di gran lunga superiore agli approcci finora usati. Per concludere, bisogna comprendere i tumori e curarli con strumenti nuovi.

Bibliografia su richiesta. ■