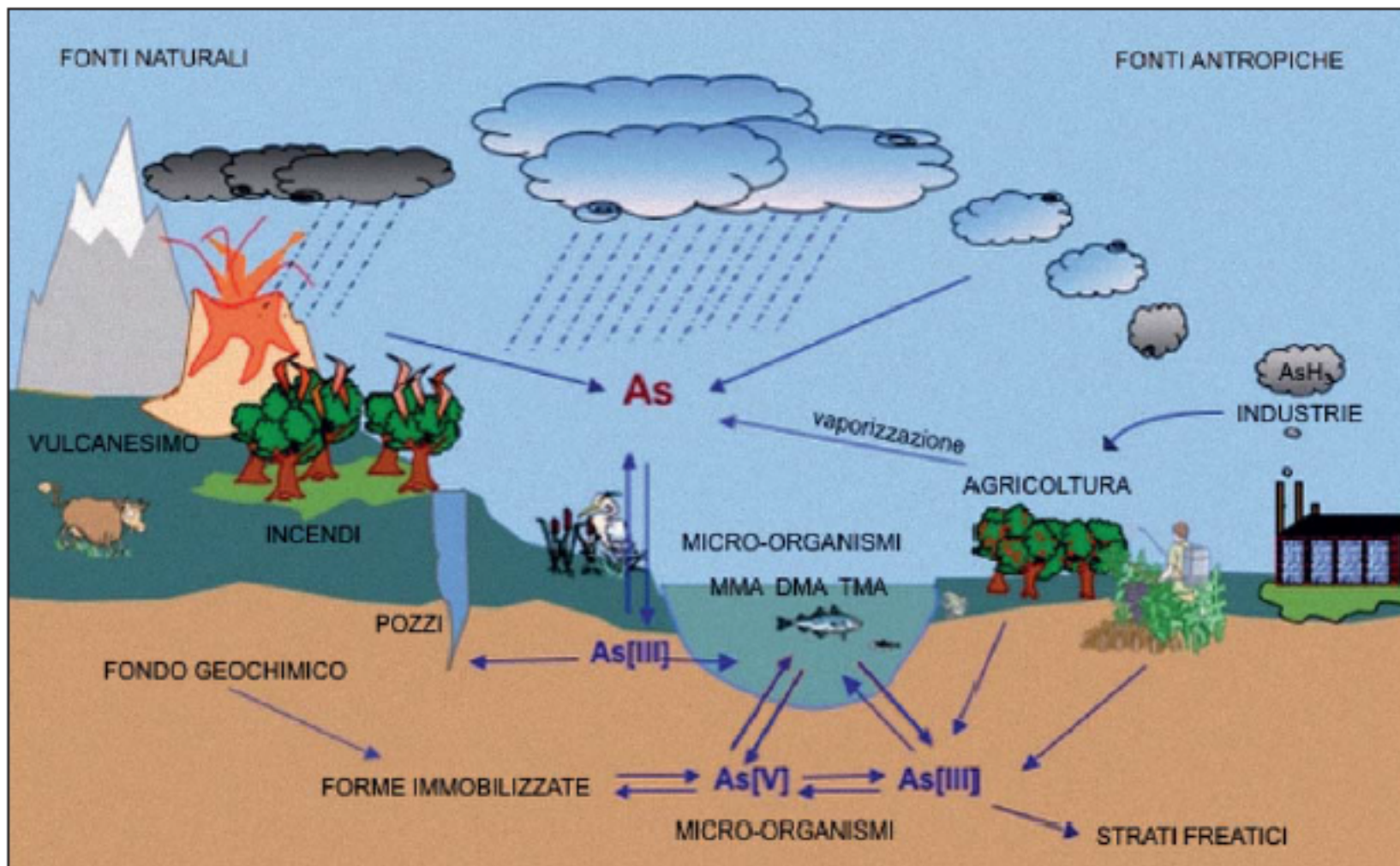


# **ARSENICO NELLE CATENE ALIMENTARI**

**VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI CANCEROGENI  
DELL'ARSENICO INORGANICO**

**Roma, 4-5 giugno 2015**

*Eugenia Dogliotti  
Dipartimento Ambiente e  
Connessa Prevenzione Primaria  
ISS, Roma*

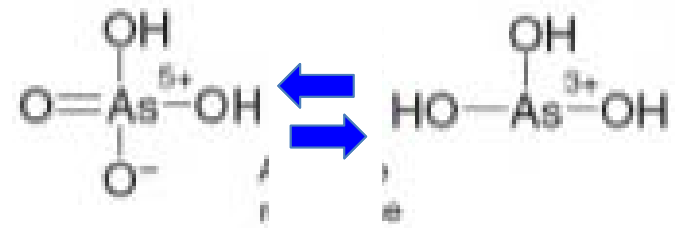


L'ESPOSIZIONE CRONICA ATTRAVERSO LA CATENA ALIMENTARE E' UNA SORGENTE RILEVANTE DI ESPOSIZIONE ALL'ARSENICO PER L'UOMO

# ARSENICO INORGANICO

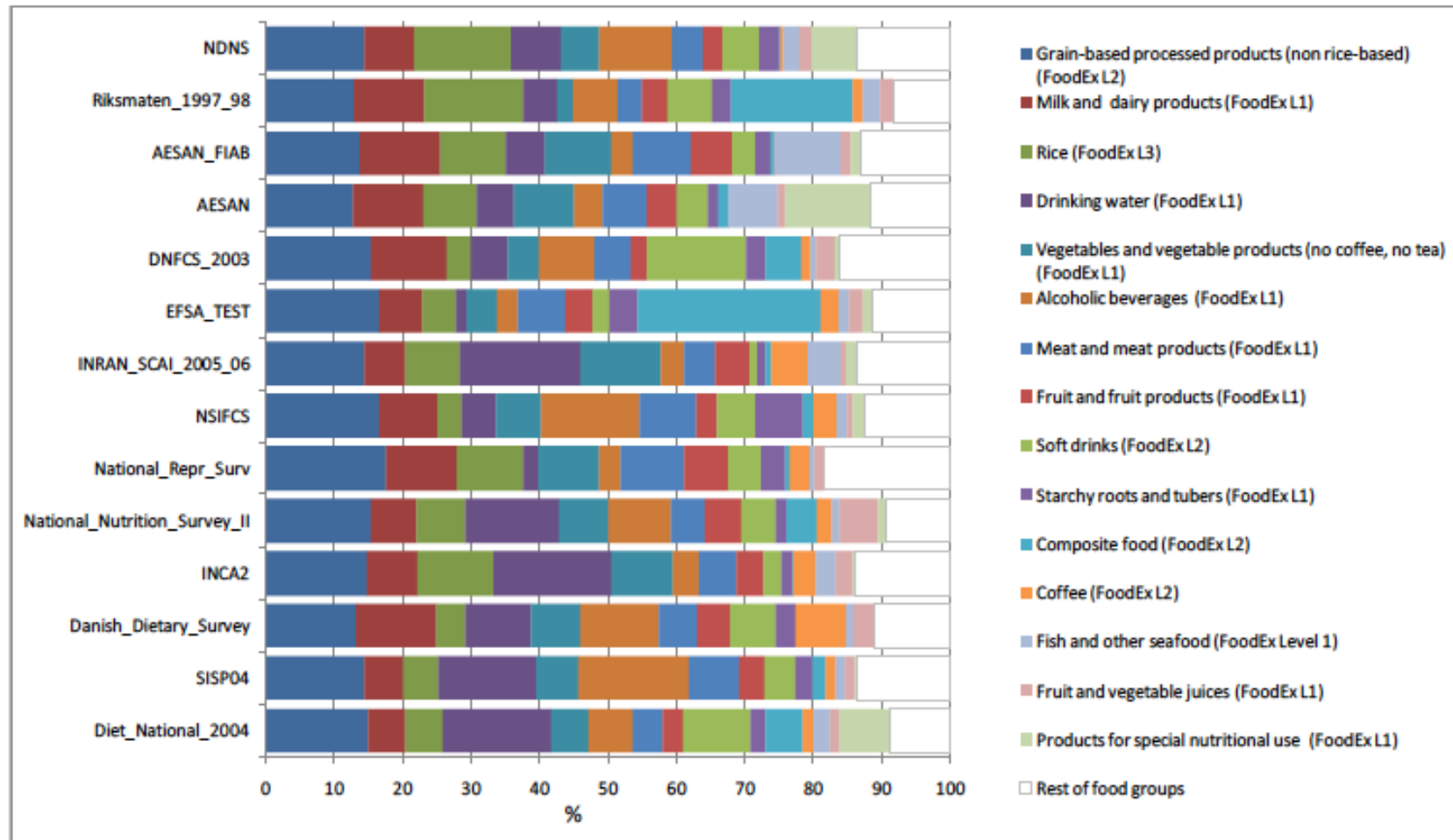
**ARSENIATO**

**ARSENITO**



# MAJOR CONTRIBUTORS TO DIETARY EXPOSURE TO iARSENIC

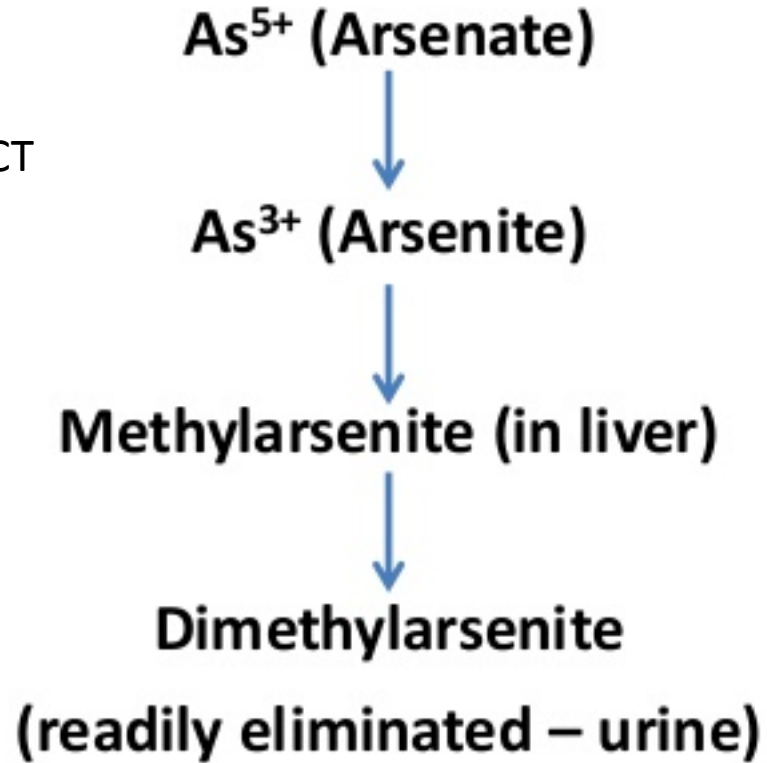
GRAIN-BASED PROCESSED PRODUCTS, RICE, MILK, DAIRY PRODUCTS, DRINKING WATER



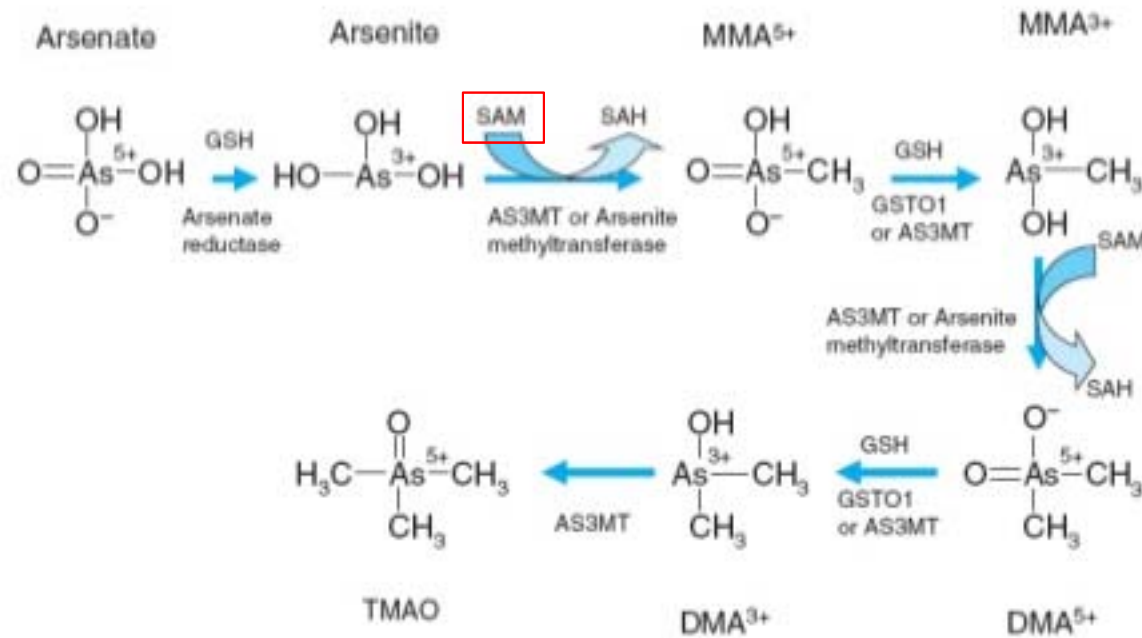
AGE CLASS: ADULTS (EFSA, 2009)

## TOSSICOCINETICA DELL'ARSENICO

WELL ADSORBED  
(80-90%) IN THE GI TRACT



# METABOLISMO DELL'ARSENICO

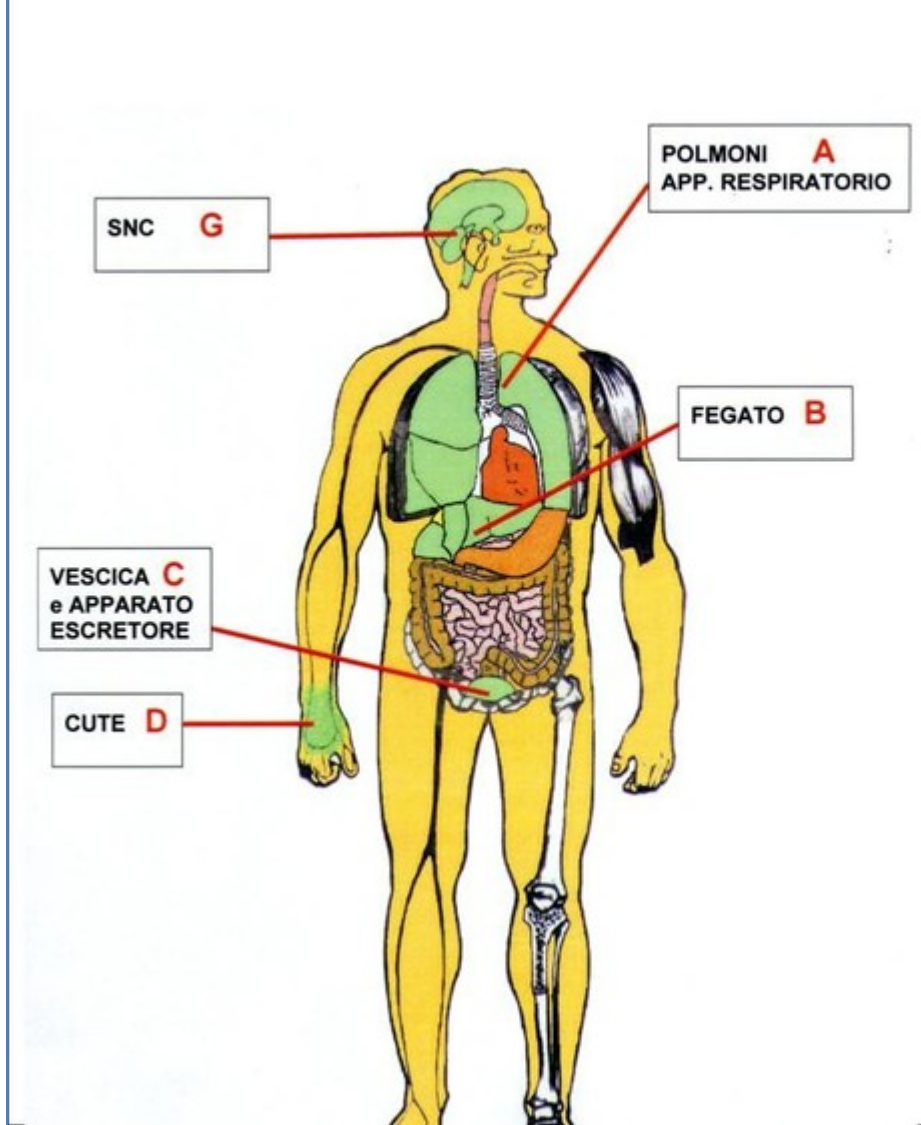


GLI ARSENICATI TRIVALENTI METILATI (MMA<sup>3+</sup>; DMA<sup>3+</sup>) PRODOTTI COME METABOLITI INTERMEDI SONO PIU' TOSSICI DELLE SPECIE DI ARSENICO INORGANICHE

## EFFETTI SULLA SALUTE DELL'ARSENICO

EFFETTI ACUTI	EFFETTI CRONICI
GI: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, ematemesi	Debolezza muscolare
SISTEMA NERVOSO: encefalopatia, mima la sindrome di Guillain-Barré	IQ
CVS: shock e collasso cardiocircolatorio, aritmia	POLMONE: bronchiectasia, <b>cancro</b>
PELLE: strie biancastre (mee lines)	PELLE: eczema, ipercheratosi, dispigmentazione, alopecia, <b>cancro</b>
SOPPRESSIONE MIDOLLARE: pancitopenia	SOPPRESSIONE MIDOLLARE: anemia aplastica
FEGATO: disfunzione epatica	FEGATO: disfunzione epatica, cancro
RENI: proteinuria, ematuria, ARF (insufficienza renale acuta)	RENI: cancro VESCICA: <b>cancro</b> PROSTATA: cancro

## L'ARSENICO E' CANCEROGENO CLASSE 1 NELL'UOMO (IARC)



CANCRO DELLA PELLE

CANCRO DELLA VESCICA

CANCRO DEL POLMONE

CANCRO DEL RENE, FEGATO,  
PROSTATA E ALTRI SITI (studi  
non conclusivi)

*“THE OBSERVED ASSOCIATION BETWEEN EXPOSURE TO ARSENIC IN DRINKING WATER AND LUNG CANCER, BLADDER CANCER AND SKIN CANCER CANNOT BE ATTRIBUTED TO CHANCE OR BIAS” (IARC MONOGRAPHS, 100C)*



## L'ARSENICO E' UN CANCEROGENO TRANSPLACENTALE NEL TOPO



[Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice](#)

**Michael P Waalkes** and coworkers, 2003, 2004, 2014

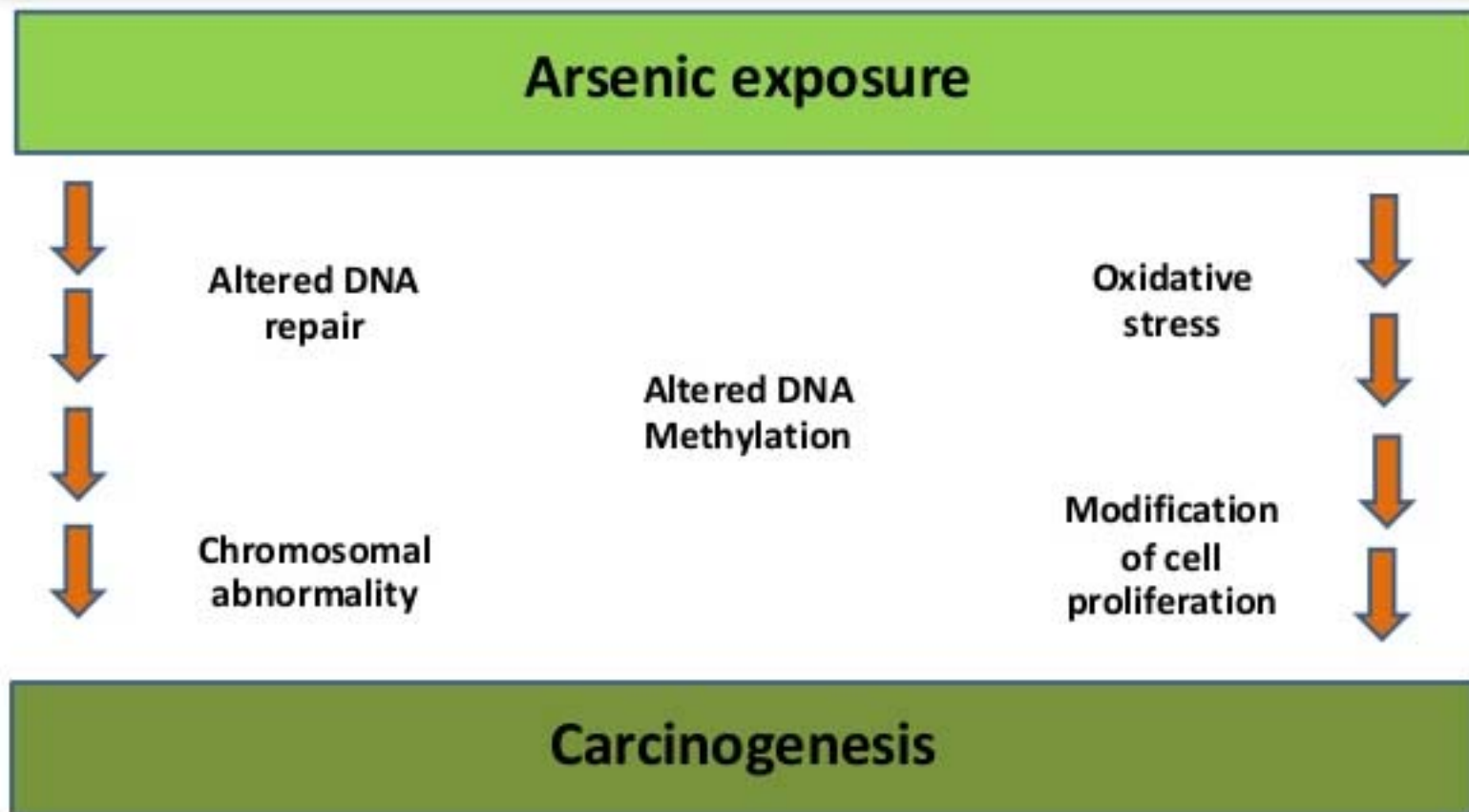
## L'ARSENICO E' UN CO-CANCEROGENO NEL TOPO

[Evidence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer.](#)

**Rossman TG** and coworkers

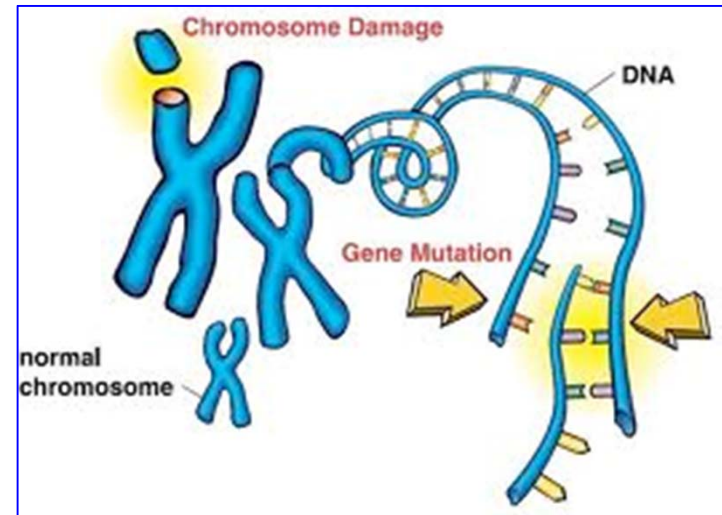
Toxicol Appl Pharmacol. 2004 Aug 1;198(3):394-404. Review.

# MECCANISMO D'AZIONE PER GLI EFFETTI CANCEROGENI



## DANNO GENETICO

- iAs NON REAGISCE DIRETTAMENTE CON IL DNA
- INDUZIONE DI DANNO OSSIDATIVO
- DEBOLE MUTAGENO O ASSENZA DI MUTAGENICITA' IN VITRO
- INDUZIONE DI DANNO AL DNA ED EFFETTI CLASTOGENI (SECONDARI) SIA IN VITRO CHE IN VIVO
- CO-MUTAGENESI
- INDUZIONE DI EFFETTI CLASTOGENI ANCHE NELL'UOMO DOPO INGESTIONE DI ACQUA CONTAMINATA



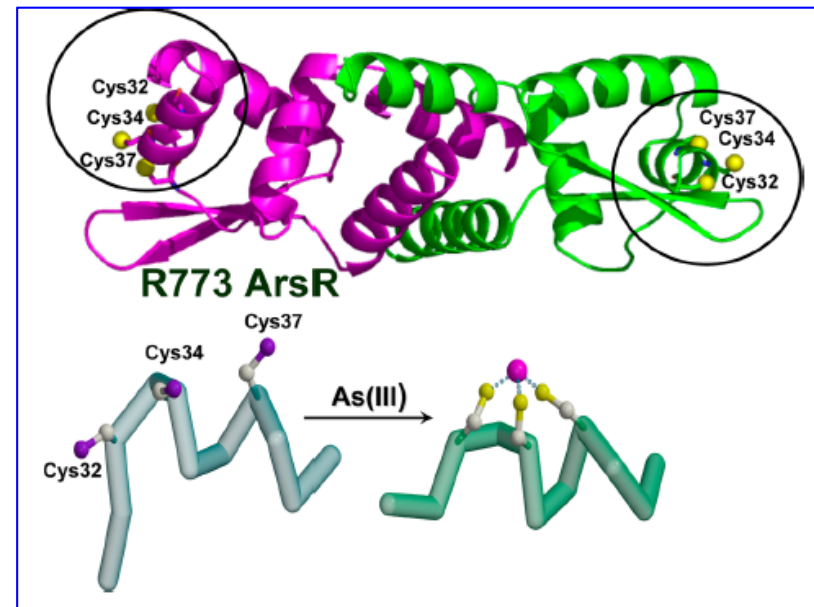
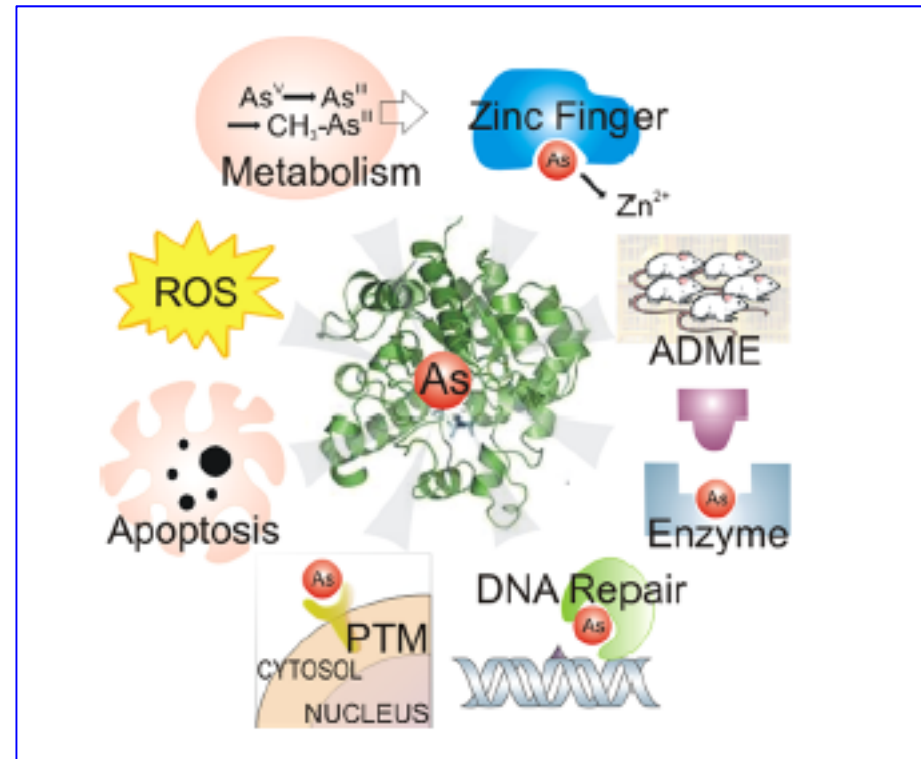
## INTERAZIONE CON LE PROTEINE

As<sup>3+</sup> SI LEGA AI GRUPPI TIOLICI CHE SI TROVANO IN MOLTE PROTEINE

As<sup>5+</sup> SI LEGA PREVALENTEMENTE AD ENZIMI CHE UTILIZZANO IL FOSFATO

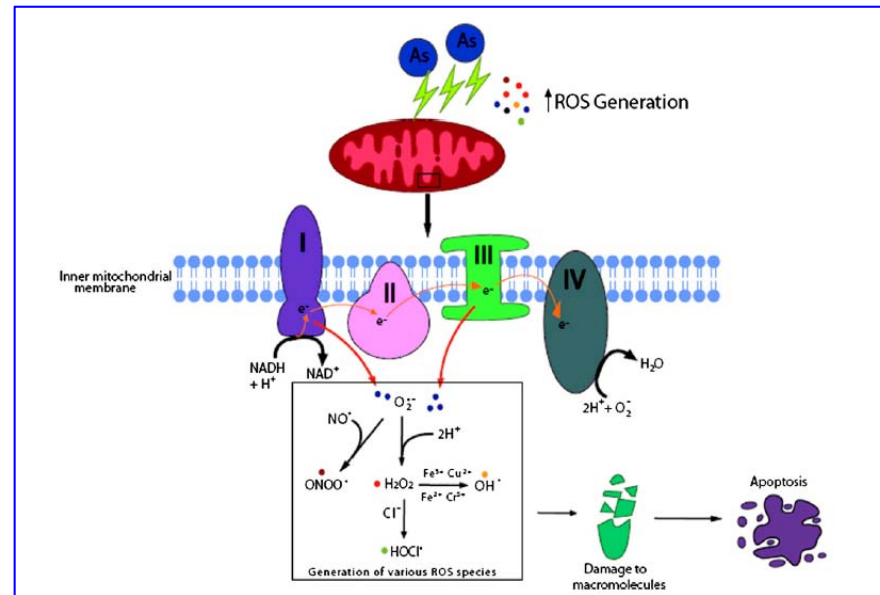
As<sup>3+</sup> **INIBISCE ENZIMI DELLA RIPARAZIONE DEL DNA** QUALI PARP1 E XPA CHE CONTENGONO DOMINI DI LEGAME AL DNA ZINC-FINGER

**L'INTERAZIONE CON LE PROTEINE NE PUO' CAMBIARE LA FUNZIONE** (es. dissociazione del repressore e induzione di espressione genica)



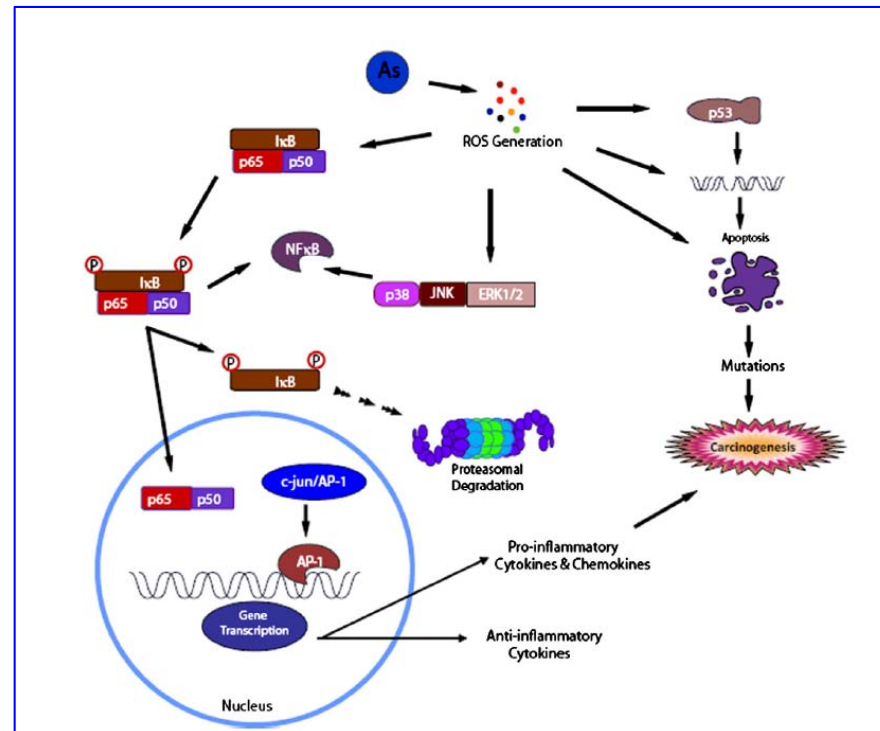
## STRESS OSSIDATIVO

iAs INDUCE STRESS OSSIDATIVO (generazione di superossido e acqua ossigenata) E MODULA I LIVELLI DI OSSIDO NITRICO

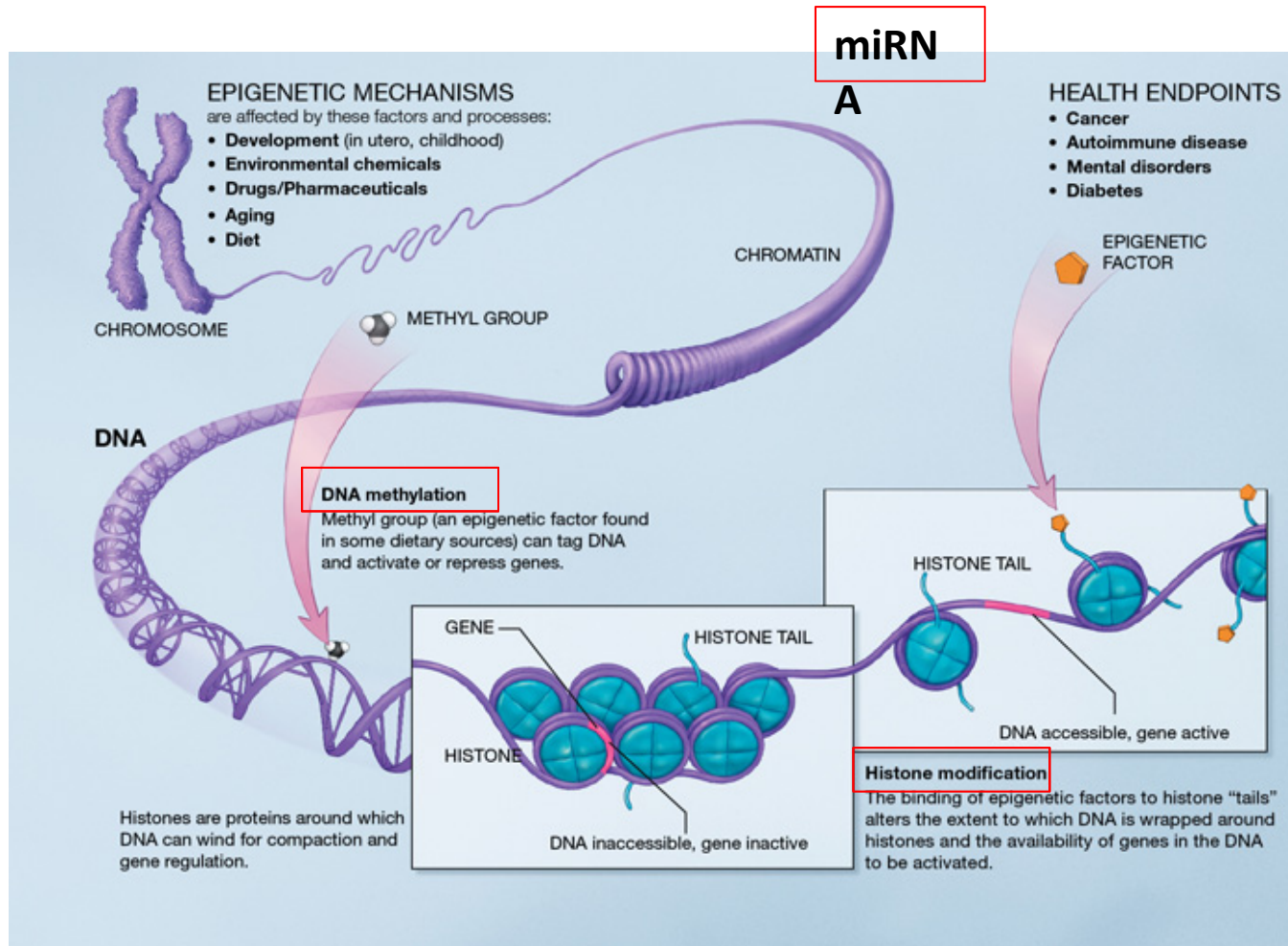


ROS SONO PRODOTTI VIA INTERAZIONE CON I COMPLESSI I E II MITOCONDRIALI, DURANTE IL METABOLISMO E/O COME CONSEGUENZA DELLA RIDUZIONE DEL GLUTATIONE.

L'ATTIVAZIONE DI SIGNALING PATHWAYS (p53, NFκB) POTREBBE AVERE UN RUOLO NELLA CANCEROGENESI



# EFFETTI EPIGENETICI

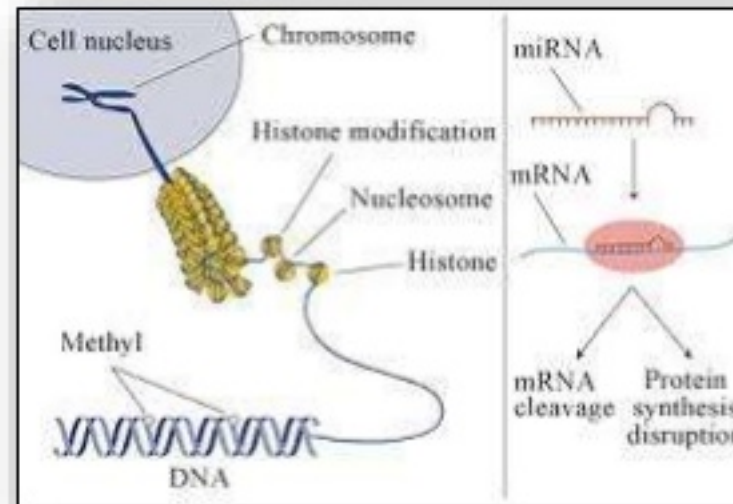


**EPIGENOME: heritable biological information contained outside the DNA sequence that functions as regulators of gene function**

## MODIFICAZIONI EPIGENETICHE INDOTTE DALL'ARSENICO

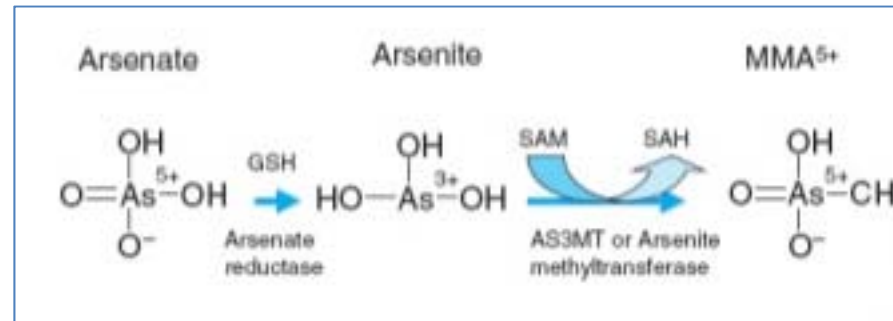
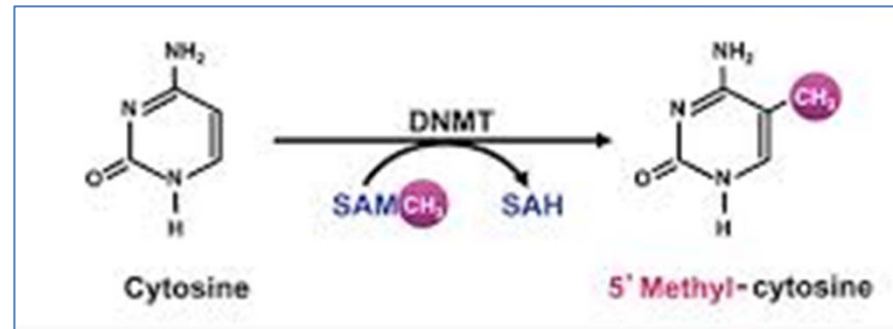
- **Low to moderate dose exposure to inorganic arsenic (iAS)**

- DNA methylation
- miRNA abundance
- Histone modification





# RELAZIONE TRA LA BIOTRASFORMAZIONE DI iAs E METILAZIONE DEL DNA



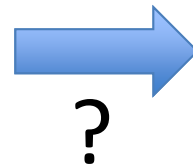
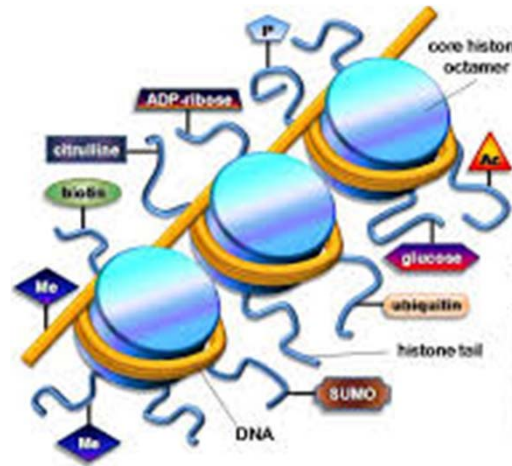
**RISCHIO DI MALATTIA**



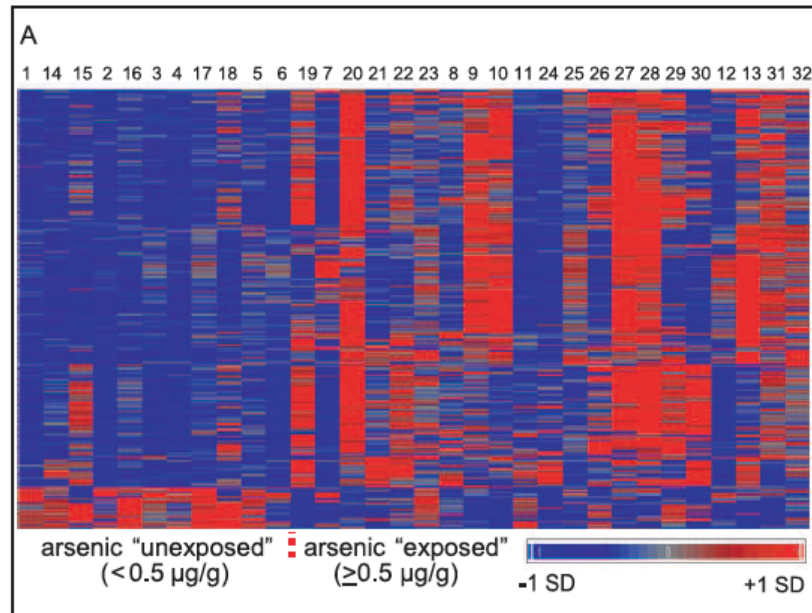
## DOMANDE ANCORA APERTE

C' E' UNA RELAZIONE CAUSALE TRA I CAMBIAMENTI EPIGENETICI E GLI EFFETTI SULLA SALUTE ASSOCIATI ALL'ias?

I CAMBIAMENTI EPIGENETICI SONO STABILI E FUNZIONALI?



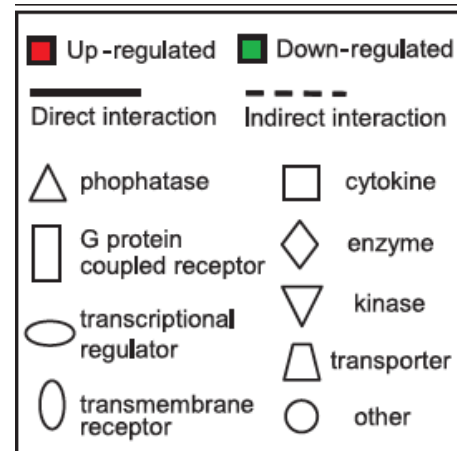
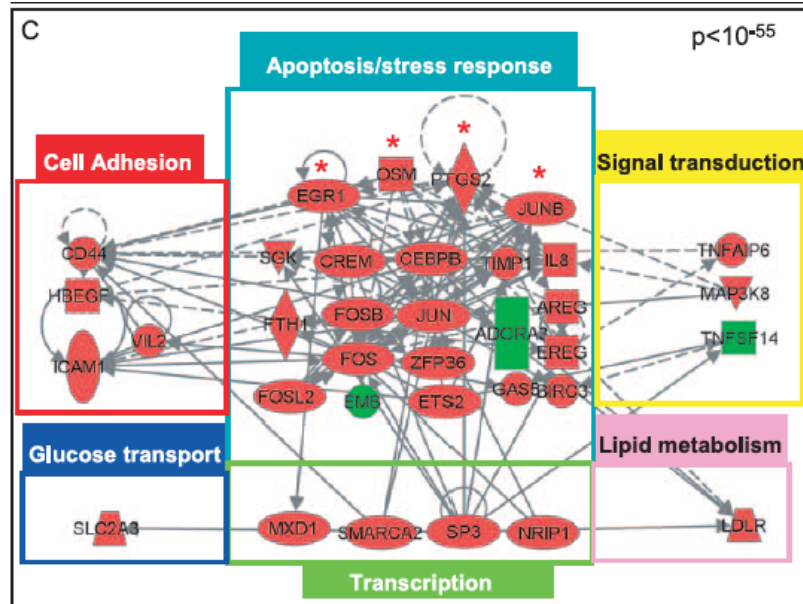
# “FIRMA” TRASCRIZIONALE DELL’ARSENICO NEL NEONATO DOPO ESPOSIZIONE PRENATALE



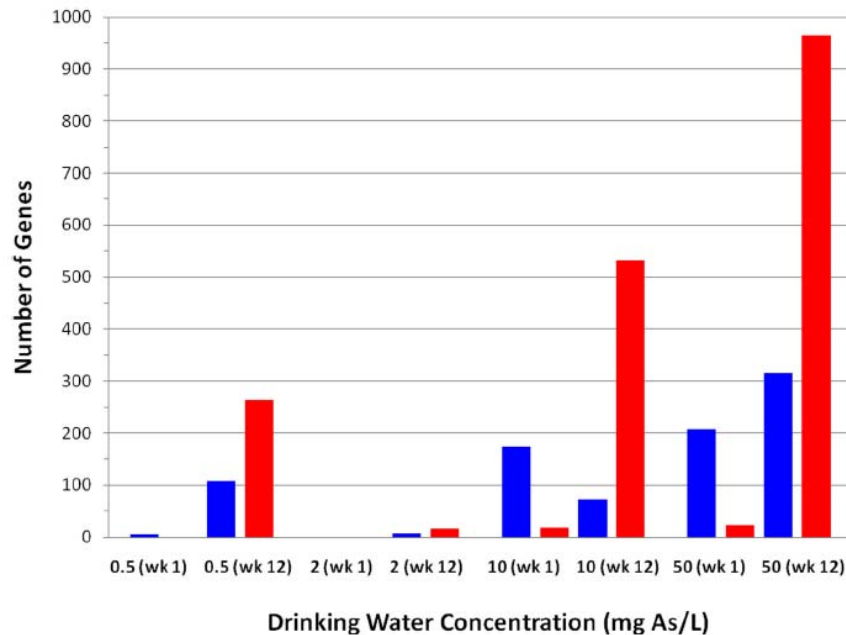
NEONATI NATI DA MADRI CON DIVERSI LIVELLI DI ESPOSIZIONE ALL’ARSENICO (misurato nelle unghie)

ESPRESSIONE GENICA DEL SANGUE DEL CORDONE OMBELICALE

ATTIVAZIONE DI NETWORK INTEGRATI DI GENI CHE INCLUDONO NF-KB, INFIAMMAZIONE, PROLIFERAZIONE, STRESS E APOPTOSI



# ANALISI DEI CAMBIAMENTI DELL'ESPRESSIONE GENICA DOSE-RISPOSTA



MICE, EXPOSURE BY DRINKING WATER,  
GENE EXPRESSION OF URINARY BLADDERS

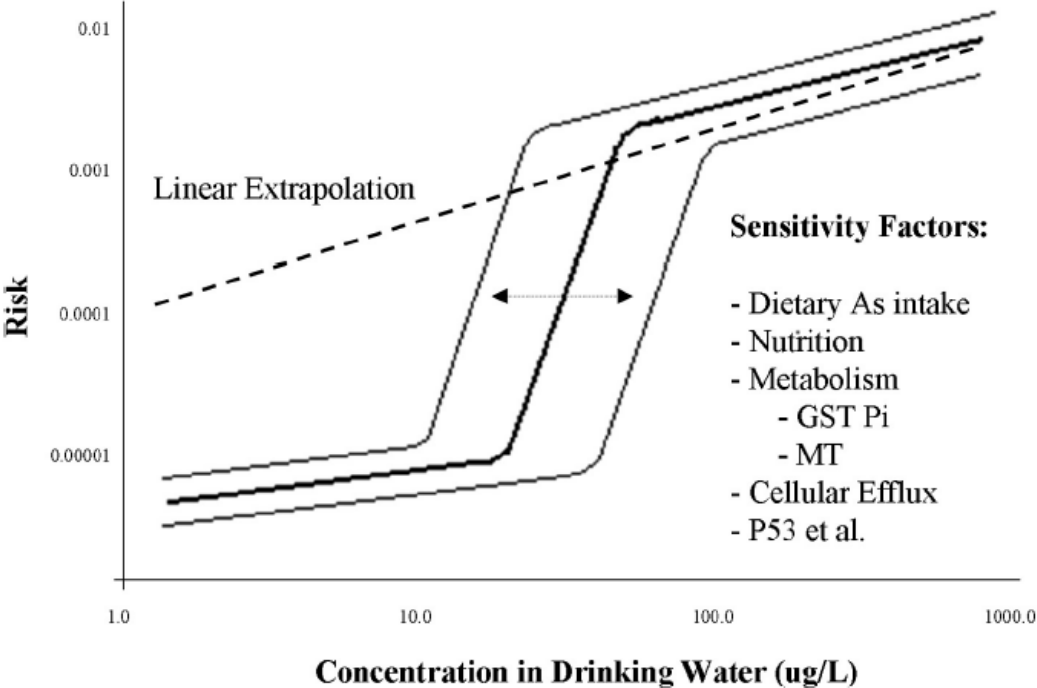
## GERARCHIA DI RISPOSTE GENICHE DOSE-CORRELATA

- A basse dosi risposta adattativa (risposta preinfiammatoria, ritardo dell'apoptosi)
- 0.1-10  $\mu\text{M}$  (stress ossidativo, infiammazione, proliferazione cellulare, riparazione del DNA, apoptosi)
- 1-100  $\mu\text{M}$  (apoptosi domina)

Suggerimento di una TRANSIZIONE?

GENTRY et al., 2010, 2014

# C'E' UNA DOSE SOGLIA?



## EFSA SCIENTIFIC OPINION, 2009

- Modellizzazione di dati epidemiologici dose-risposta
- Scelta una dose di riferimento dell'1% di rischio aggiuntivo (BMDL01)
- Calcolati i valori di riferimento su dati epidemiologici relativi al cancro al polmone e lesioni cutanee---- **BML01: intervallo di valori 0.3-8 µg/kg b.w.**
- Incertezza sulla forma delle curve dose-risposta---non si è ritenuto opportuno identificare una dose giornaliera tollerabile (TDI)
- Valutazione del margine di esposizione (MOE) tra i punti di riferimento individuati e **l'esposizione alimentare stimata (0.37-1.22 µg/kg b.w. per i consumatori al 95° percentile)**
- **Non c'è margine di sicurezza---raccomandazione di riduzione dei livelli di iAs**