

# IL FUMO DI SIGARETTA

---

## Indice

<b>1 Tutto fumo e niente arrosto?</b>	<b>2</b>
<b>2 Fumo e cancerogeni</b>	<b>2</b>
2.1 Dentro la cellula . . . . .	2
2.2 Maschere per il DNA . . . . .	3
2.3 La nascita di una cellula tumorale: un caso concreto . . . . .	3
<b>3 Genetica e suscettibilità ai tumori indotti dal fumo</b>	<b>4</b>
<b>4 Fumo ed altre sostanze degne di nota</b>	<b>4</b>
<b>5 Un po' di statistica</b>	<b>5</b>
<b>6 Fumo e malattie correlate</b>	<b>6</b>
<b>7 Fumo e comportamento</b>	<b>6</b>
<b>8 Fonti e approfondimenti</b>	<b>7</b>

## Introduzione

*Cosa succede all'interno delle nostre cellule quando vengono esposte al fumo del tabacco e come questi microscopici eventi risultino in modificazioni evidenti all'interno del nostro organismo*



In ogni istante milioni di persone nel mondo accendono una sigaretta. Milioni di persone eseguono automaticamente questo semplice gesto. E in ogni istante che segue nelle cellule di queste persone milioni di molecole reagiscono all'ingresso del fumo, o, meglio, di quel centinaio di molecole diverse che una boccata di fumo porta in giro per l'organismo.

## 1 Tutto fumo e niente arrosto? 2.1 Dentro la cellula

I ricercatori hanno ormai da tempo dimostrato che il fumo, in particolare quello di sigaretta, è tutt'altro che una semplice strisciolina diafana che si dissolve nell'aria.



Nel fumo di tabacco sono state individuate un centinaio di sostanze diverse, tra cui almeno 55 cancerogene, ovvero in grado di indurre delle modificazioni chimiche tali da favorire l'insorgenza di un tumore.

Non a caso l'Environmental Protection Agency, l'ente statunitense che classifica le sostanze tossiche, ha classificato il fumo di sigaretta come un cancerogeno appartenente al gruppo A (la categoria più pericolosa).

## 2 Fumo e cancerogeni

Le sostanze cancerogene sono in grado di alterare i nostri geni fino a trasformare delle cellule normali in cellule tumorali.

Quelle presenti nel fumo di sigaretta possono essere raggruppate in due classi: a) gli idrocarburi aromatici policiclici b) le N-nitrosammine e l'ossido nitrico

Nella prima classe rientrano le molecole attualmente più studiate, tra cui una molecola dal nome lunghissimo, il benzo-a-pirene-7,8-diidrodiole-9,10-ossido, comunemente noto come benzo-a-pirene.

Le N-nitrosoammine sono una classe molto eterogenea, nel tabacco ne sono presenti più tipi, tra cui la più importante è la 4-metilnitrosoamino-1-(3-piridil)-1-butanone (MNAPB), sostanza cancerogena in molte specie animali

Le nostre *cellule* sono continuamente esposte a sostanze tossiche, in parte derivanti dall'aria che respiriamo e dalle sostanze che ingeriamo, in parte prodotte dal nostro stesso corpo in determinate condizioni.

Le nostre cellule possiedono un sistema per inattivare le sostanze dannose, costituito dal complesso proteico del citocromo p450.

Si tratta di una serie di *proteine* che collaborano fra di loro nel modificare le sostanze nocive in modo che possano essere degradate o eliminate da altri sistemi senza arrecare danno.

Questo sistema è molto efficiente ed utile in diverse situazioni, come ad esempio nel metabolismo dei farmaci, mentre in altri casi le modificazioni prodotte sulle molecole possono originare nuovi composti più tossici di quelli di partenza.

E' il caso di alcuni cancerogeni, tra cui quelli presenti nel fumo di sigaretta. Ad esempio, il benzo-a-pirene dopo le modificazioni effettuate all'interno delle cellule da parte del citocromo p450 si trasforma in una molecola cancerogena, chiamata BPDE (benzo-a-pirene-7,8-diole-9,10-epossido).

Il BPDE esplica la sua azione legando il *DNA* attraverso una reazione chimica. In questo modo si formano i cosiddetti ...addotti del DNA..., cioè delle molecole di DNA che portano legate in maniera irreversibile delle molecole di BPDE.

Anche la MNAPB si comporta in maniera analoga. Si tratta di molecole molto reattive. All'interno del nostro corpo si trasforma in ioni piridil ossibutil o in altri ioni, carichi positivamente, in grado di legarsi stabilmente al DNA mediante un processo chimico denominato alchilazione, dando luogo anch'essi ad addotti del DNA.

I BPDE e gli ioni piridil ossibutil possono avere due destini: legare il DNA oppure essere ulteriormente modificati da un altro enzima, che li rende in questo caso innocui. Non tutti i soggetti possiedono tutti gli apparati per questa seconda operazione efficienti: quindi esistono persone

maggiormente esposte all'accumulo di addotti del DNA.

L'accumulo di addotti in alcuni siti critici del nostro *genoma*, (come a livello di *oncogeni* e *oncosoppressori*), conduce a modificazioni importanti che possono manifestarsi con comportamenti anomali delle cellule.

Una delle conseguenze più drammatiche è la trasformazione di una cellula normale in una cellula tumorale, che presenta la caratteristica di proliferare in maniera incontrollata e, nei casi più estremi, di spostarsi dalla propria sede e invadere altri tessuti.

La proliferazione incontrollata delle cellule è la base della formazione della massa tumorale, mentre l'acquisizione di caratteristiche di invasione di tessuti determina la formazione delle metastasi, cioè di masse tumorali che si formano a distanza dal luogo di origine del tumore e, spesso, in più sedi.

## 2.2 Maschere per il DNA



Gli addotti sul DNA funzionano un po' come delle maschere, che rendono difficoltosa la lettura delle letterine che compongono il DNA da parte degli *enzimi* che devono copiarle per permettere la proliferazione cellulare. In questo modo il DNA non viene copiato correttamente e si formano degli errori, le *mutazioni*, che consistono in alterazioni nella sequenza del genoma.

Inoltre, queste maschere impediscono agli apparati di riparazione di correggere le mutazioni, non solo quelle dovute direttamente agli addotti ma anche quelle generate da altri agenti cancerogeni, come le radiazioni ultraviolette.

Infine, molte mutazioni avvengono spontaneamente nel nostro corpo, dovute al fatto che gli

apparati di copiatura delle nostre cellule sono un po' miopi e ogni tanto compiono degli errori. Proprio per questo motivo esiste un sistema che controlla la correttezza del DNA copiato.

L'impossibilità a causa degli addotti di effettuare le correzioni conduce ad un accumulo di mutazioni, che se si verificano in alcuni punti critici si manifestano con la trasformazione in cellule tumorali.

## 2.3 La nascita di una cellula tumorale: un caso concreto

Abbiamo finora visto che nel fumo di sigaretta sono presenti molte sostanze tossiche, e che tra queste vi è il benzo-a-pirene, che viene trasformato nel nostro organismo in BPDE in grado di legare il DNA formando i cosiddetti addotti.

Abbiamo poi visto che questi addotti sono alla base dell'insorgenza e del mantenimento di mutazioni nel DNA, che in alcuni casi possono essere dannosi. Vediamo ora uno di questi esempi.

E' stato dimostrato che queste modificazioni irreversibili del DNA che si verificano in seguito all'inalazione di fumo da tabacco sono in grado di danneggiare un gene che codifica per una proteina molto importante, chiamata *p53*.

Questa proteina ha una funzione fondamentale nel nostro organismo perché controlla che le cellule all'interno del nostro corpo si comportino normalmente.

Quando questo non avviene, come quando si manifestano delle caratteristiche tumorali, *p53* interviene e induce il suicidio della cellula dissidente, prevenendo l'insorgenza dei tumori. Le proteine che nel nostro organismo hanno funzioni analoghe vengono classificate come *oncosoppressori*, proprio perché bloccano sul nascere i tumori.

In pratica, nonostante i numerosi controlli a livello di DNA ogni tanto succede che si verifichino delle mutazioni che trasformano le cellule da normali in tumorali. Per fortuna esiste un ulteriore sistema di controllo, quello di *p53*, che provvede all'eliminazione di queste cellule

anomale.

Il BPDE è in grado di danneggiare proprio il gene che determina la sintesi di questa importantissima proteina: quindi, le cellule si ritrovano senza un controllo, ed aumenta la probabilità che nell'organismo insorga un tumore. Questo è uno dei motivi per cui è più probabile che in un soggetto fumatore, o fumatore passivo, si manifesti un tumore, in particolare in quelle zone dove il fumo arriva direttamente (polmoni, labbra, gola, laringe).

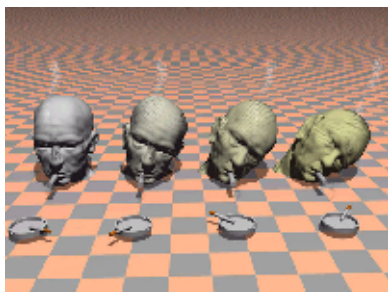
Infatti, diversi studi dimostrano che nei soggetti fumatori il gene per questa proteina è più modificato che nei non fumatori. In particolare, si osserva che si ha una trasformazione delle coppie di letterine *C:G in T:A*, soprattutto nel sesso femminile.

### 3 Genetica e suscettibilità ai tumori indotti dal fumo

Sono in corso molti studi che cercano di individuare delle differenze genetiche tra diversi individui che riflettano una differente suscettibilità a sviluppare tumori in seguito all'esposizione a sostanze cancerogene.

La scoperta di questi geni ha un risvolto molto importante: individuati quelli che proteggono si potrebbe potenziarne l'azione in quei soggetti in cui sono carenti.

Esistono diversi geni candidati che potrebbero essere coinvolti, tra cui due chiamati GSTM1 e GSTT1. Si tratta di geni che producono degli enzimi in grado di detossificare le cellule da sostanze cancerogene derivanti dal fumo di sigarette.



Il meccanismo di azione è in parte noto: si tratta di geni appartenenti ad una famiglia genetica molto particolare, quella che produce delle proteine con azione antiossidante, denominate glutatione-s-transferasi. Queste proteine legano alle sostanze tossiche una molecola chiamata glutatione che le rende innocue e solubili.

In pratica, questi enzimi trasformano chimicamente le sostanze tossiche in modo che siano solubili in acqua e vengano velocemente escrete all'esterno del nostro corpo.

Molti individui possiedono forme non funzionali di questi enzimi e questi soggetti sono più facilmente esposti allo sviluppo di tumori della bocca, della gola e della laringe (raggruppati spesso nel termine più generale di carcinoma a cellule squamose della testa e del collo).

Secondo uno studio epidemiologico di popolazione effettuato in Europa, il gene GSMT1 è inattivo (inattivo vuol dire maggior rischio) nel 46% dei francesi, 53% degli italiani, 44% degli ungheresi, 50% degli sloveni, 40% dei finlandesi. Un altro gene che svolge una funzione analoga è il GSMTT1, non funzionale nel 21% degli italiani.

### 4 Fumo ed altre sostanze degne di nota

#### La dipendenza dalla nicotina

La nicotina ha la capacità di indurre dipendenza più di ogni altra sostanza d'abuso.

E' stato identificato un recettore (una molecola esposta sulla superficie delle cellule che monitora l'esterno e trasmette le informazioni all'interno delle cellule) presente nel cervello, chiamato recettore acetolinico neuronale ad alta affinità per la nicotina, che lega la nicotina e ne potenzia gli effetti.

L'attività su questa proteina da parte della nicotina sembra essere essenziale per lo sviluppo di dipendenza. Infatti, i topi modificati geneticamente in cui questo recettore non funziona, presentano un minor desiderio di auto-somministrarsi la nicotina rispetto agli animali

non modificati.

In futuro questa scoperta potrebbe essere utilizzata per un trattamento che aiuti a smettere di fumare.

### Il catrame

E' noto da diversi anni che il catrame è cancerogeno. Inoltre, è il fattore contenuto nelle sigarette che da solo rappresenta il rischio maggiore per la salute. Proprio per questo motivo è stato fatto molto affinché venisse ridotto.

Studi epidemiologici dimostrano che l'utilizzo di sigarette a basso contenuto di catrame sia correlato con un minor rischio di tumore al polmone.

Questo provvedimento però non ha risolto il problema, poiché, sebbene ridotto, il rischio rimane elevato anche con basso catrame.

### Monossido di carbonio: aroma del fumo

Il monossido di carbonio è tristemente noto per le numerosi morti dovute a stufe mal funzionanti che la cronaca ogni inverno riporta.

Il suo ruolo nella tossicità da fumo non è molto chiaro, sembra essere importante nello sviluppo di malattie cardiovascolari, in particolare dell'ischemia cardiaca (la ridotta irrorazione sanguigna delle pareti del cuore, concausa dell'infarto).

Il suo contenuto nelle sigarette è stato ridotto, anche perché notoriamente è un gas tossico. Ha un certa importanza nella dipendenza psicologica poiché contribuisce all'aroma del fumo.

### Monossido di azoto: non solo cancro e malattie cardiovascolari

Il monossido di azoto è prodotto dalla decomposizione dei nitrati presenti nel tabacco e inalato dai fumatori.

Si trasforma rapidamente in diossido di azoto, irritante per le vie respiratorie. Si sospetta che il monossido di azoto possa interferire con le funzioni normalmente svolte all'interno delle cellule da questo gas, che viene prodotto nel nostro corpo in dosi controllate e regolate per svolgere importanti funzioni (comunicazione fra le cel-

lule, rilassamento muscolare, controllo del flusso sanguigno).

## 5 Un po' di statistica



La nicotina è tra le sostanze quella che crea maggior dipendenza: come dimostrano le statistiche del National Institute of Medicine degli Stati Uniti, circa un terzo delle persone che fumano diventano dipendenti.

Una persona che fuma regolarmente raddoppia il proprio rischio di morire prima dei 65 anni. Le cause sono molteplici: ai primi posti il cancro e le malattie cardiovascolari.

In generale, i tumori più frequenti colpiscono seno, polmoni, prostata e intestino (colon/retto). Il tumore ai polmoni, attualmente quello a più alta letalità, è responsabile del 30% dei morti per tumore. A questo proposito è importante evidenziare come il 90% dei casi di tumore al polmone sono correlati al fumo.

Il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (cancro della bocca, della laringe e della faringe) sono correlati per l'80-90% dei casi al fumo di sigarette.

Questo tipo di tumore si stima si presenti con un incidenza nel mondo di 500.000 casi ogni anno, ed è la terza forma di cancro più comune fra gli uomini, e la quarta fra le donne. Circa il

47% delle persone che sviluppano questo tumore muoiono entro 5 anni dall'insorgenza.

L'incidenza di questo tipo di cancro è direttamente proporzionale alla quantità di fumo assunto, e il rischio aumenta notevolmente se si aggiunge anche l'alcol.

Dopo questo bollettino di guerra, una notizia positiva: smettere di fumare ha un effetto importante sulla prevenzione dei tumori e delle altre malattie correlate, anche per un fumatore pesante che fuma da molti anni.

L'epidemiologia dimostra che soggetti che hanno smesso di fumare da oltre dieci anni annullano il proprio rischio di contrarre malattia dovuto al fumo.

## 6 Fumo e malattie correlate



E' stato dimostrato da più studi effettuati da diversi laboratori in diverse parti del mondo che il fumo è implicato nello sviluppo di tutte le seguenti malattie:

1. tumore al polmone
2. tumore a cellula squamose del collo e della testa (cancro della bocca, della laringe e della faringe)
3. cancro in altri tessuti (esofago, pancreas, vescica)

Un dossier di Marika De Acetis,  
aggiornato al 10.03.2004

4. malattia polmonare cronica ostruttiva: enfisema polmonare e/p bronchite cronica
5. malattie cardiovascolari (infarto, aneurismi aortici, danneggiamento dei vasi periferici che negli arti inferiori possono condurre a dolore grave e richiedere l'amputazione nei casi più severi)
6. malattie dell'orecchio medio nei bambini
7. asma, soprattutto nei bambini
8. in gravidanza: aborto, riduzione del peso alla nascita, morte perinatale, aumento di incidenza di malattie congenite (soprattutto difetti cranio-facciali e degli arti)
9. periodontite (causa principale di perdita dei denti nel mondo moderno)
10. osteoporosi
11. sensibilizzazione agli allergeni

L'effetto del fumo si manifesta in tutti i casi citati sia per i fumatori attivi che per quelli passivi.

## 7 Fumo e comportamento



Alcuni studi basati su test su animali e sull'uomo dimostrano che:

1. la nicotina non migliora le prestazioni dei fumatori abituali
2. smettere di fumare riduce l'ansia e lo stress,

<http://www.torinoscienza.it/>  
© 2002 Provincia di Torino

contrariamente a quello che normalmente si pensa

3. l'effetto calmante del fumo è molto lieve, e più importante quello che si ottiene smettendo di fumare

4. il fumo rallenta i riflessi, come dimostrato da semplici test

5. il fumo non migliora la memoria verbale e l'orientamento

6. test psicologici dimostrano che i fumatori si sentono peggio dei non fumatori e degli ex-fumatori. Questo effetto è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate.

## 8 Fonti e approfondimenti

**Riviste:** America Journal of Epidemiology; Nature; Mutation research; Human Mutation; Cancer medicine

**Istituti:** USA National Institute of Medicine; Human Genome Epidemiology Network; NCBI

**Altro:** Report of the scientific committee on tobacco and health (Inghilterra)

**Siti web:** *www.fumo.it* (leggi la *recensione*)  
*Droghe e dipendenza Visual Culture - antismoking section (inglese)* *Visual Culture (inglese)*  
(leggi la *recensione*)