

Inquinamento e tumori delle pelle

Giulio Tosti

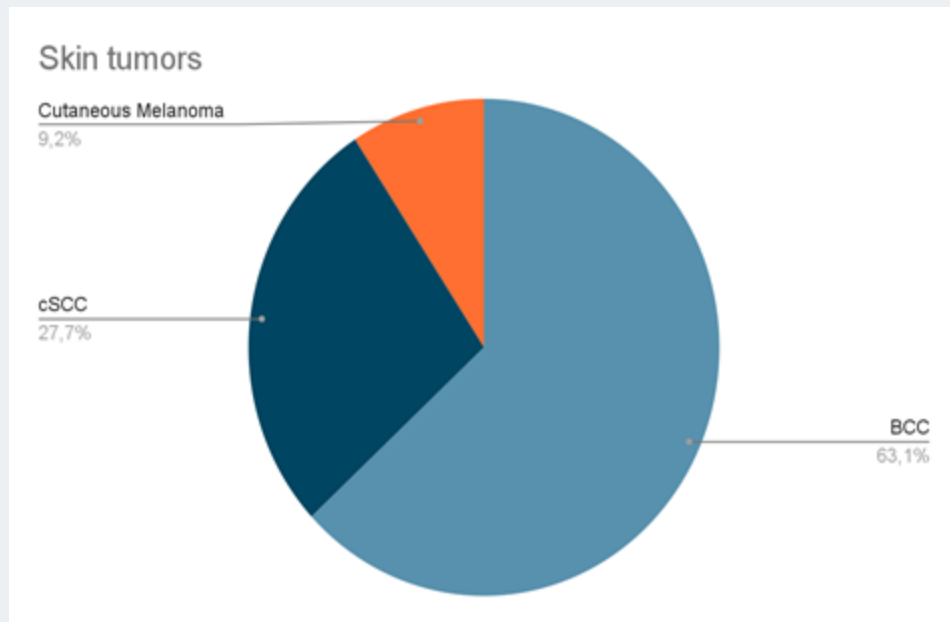
Unità di Dermatoncologia,
IRCCS, Istituto Europeo di Oncologia, Milano



9° CONGRESSO NAZIONALE
Inquinamento e cambiamenti climatici:
l'impatto sulla salute in ottica di genere



Tumori cutanei: epidemiologia



- Il melanoma cutaneo, il carcinoma basocellulare e il carcinoma squamocellulare sono i tumori della pelle più comuni.
- Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di queste patologie è la combinazione di esposizione al sole, sia indoor che outdoor.
- Altri fattori di rischio includono la carnagione chiara, immunodepressione e specifiche lesioni precancerose, come le cheratosi attiniche.
- L'implementazione di misure di prevenzione primaria e secondaria è fondamentale per ridurre l'incidenza e le conseguenze di questi tumori della pelle.

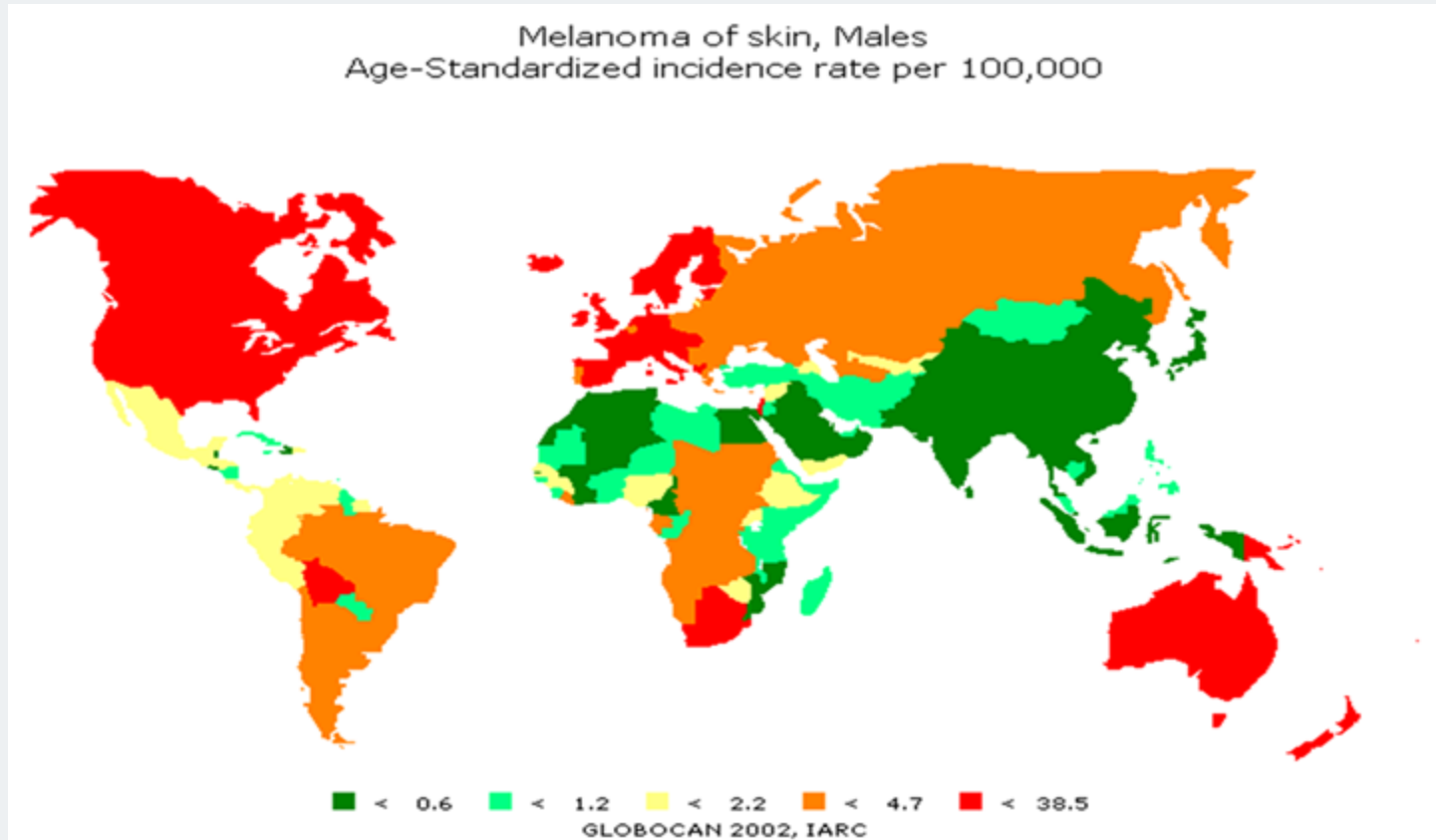
Epidemiologia del Melanoma: Italia



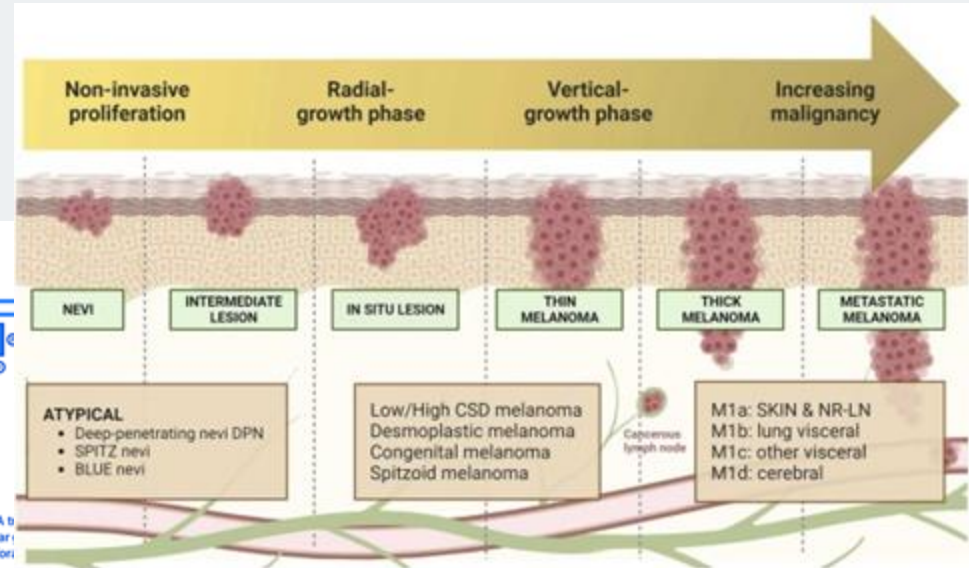
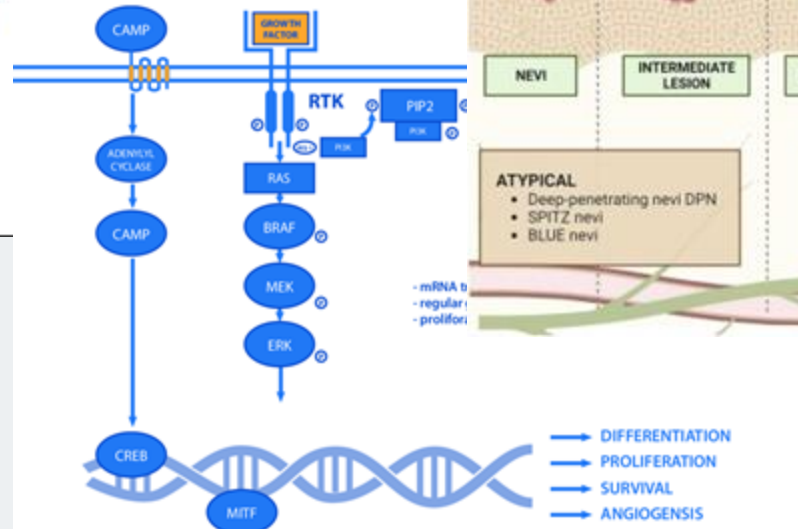
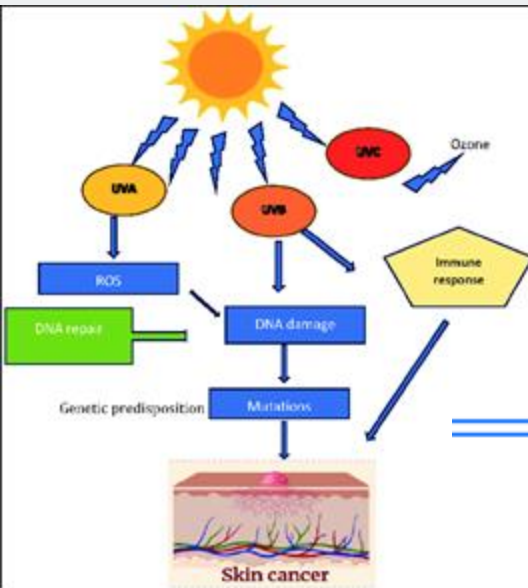
- Il melanoma è un tumore maligno che si sviluppa dai melanociti, le cellule che producono melanina. È considerato uno dei tumori cutanei più aggressivi.
- Un recente studio (2008-2017) condotto sulla popolazione giovane adulta (<50 anni) in Italia ha riportato un aumento dell'incidenza di diagnosi di melanoma in entrambi i sessi (trend +4,4% annuo negli uomini; e +3,1% annuo nelle donne).
- Il melanoma è il secondo tumore più frequente negli uomini <50 anni e il terzo tumore più frequente nelle donne <50 anni, con una media di 12.700 nuove diagnosi nel 2022 (uomini = 7.000; donne = 5.700).

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2024 sono stimate circa 12.941 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.069; donne = 5.872)
Mortalità	Nel 2022 sono stimati 2.500 decessi per melanoma (uomini = 1.500; donne = 1.000)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88% negli uomini e 91% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 93% nelle donne
Prevalenza	Sono 221.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 104.700; donne = 116.300)

Epidemiologia del Melanoma: Incidenza globale (Globocan data)



Melanoma cutaneo - Patogenesi



NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC): tumori cutanei non-melanoma

I tumori cutanei non-melanoma (NMSC) includono le neoplasie cutanee non-melanoma più comuni:

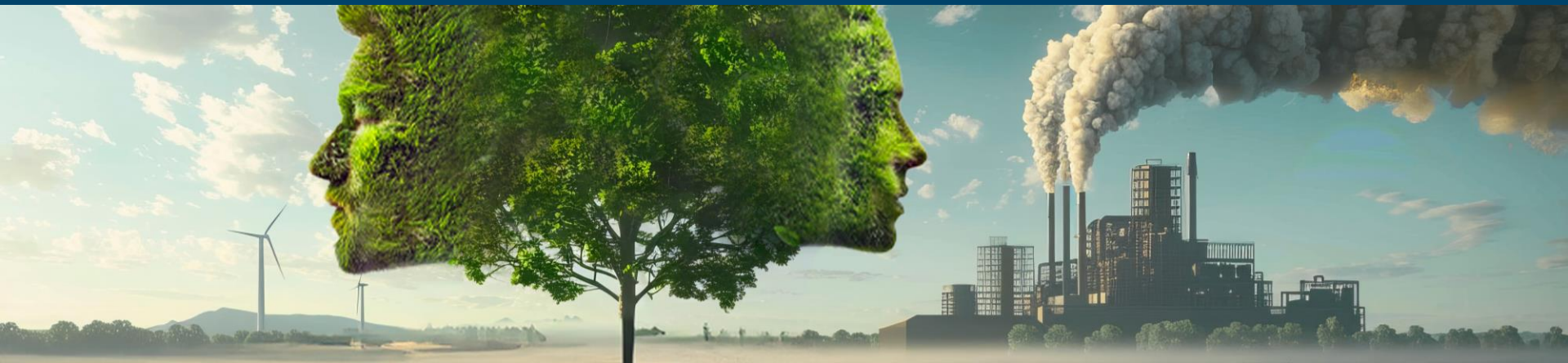
- **Carcinoma basocellulare (BCC)**
- **Carcinoma a cellule squamose (SCC)**

Rappresentano circa il 95% di tutti i tumori della pelle.



- Italia: circa 150.000 nuovi casi di NMSC all'anno.
- L'incidenza aumenta ogni del 7-10% in Europa e negli Stati Uniti, in particolare negli individui di età superiore ai 60 anni.
- Questi tumori colpiscono prevalentemente le aree cutanee fotoesposte, come viso e collo.

Inquinamento e tumori della pelle



Metalli pesanti

										Metal										Metalloid										Nonmetal									
										Metal										Metalloid										Nonmetal									
																		13	14	15	16	17	18																
3	4											5	6	7	8	9	10																						
11	12											13	14	15	16	17	18																						
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																						
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54																						
55	56	57-71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86																						
87	88	89-103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118																						

Elements highlighted as heavy metals (blue boxes): Cr, Al, Cd, Hg, Pb, As.

Elements highlighted as metalloids (green boxes): B, C, N, O, F, Ne, Si, P, S, Cl, Ar, Ge, Se, Br, Kr, Sb, Te, I, Xe, Bi, Po, At, Rn, Lv, Ts, Og.

Metalli pesanti

- I metalli pesanti sono elementi metallici che hanno una densità relativamente alta ($> 4 \text{ g/cm}^3$ o 5 volte maggiore dell'acqua) e sono ***pericolosi anche a basse concentrazioni***.
- Sono ***parte integrante dell'ambiente***, per esempio sono contenuti nella crosta terrestre.
- Come inquinanti ambientali, ***persistono nell'ambiente*** e possono svolgere effetti sfavorevoli sugli ecosistemi.



Metalli pesanti: tossicità per gli esseri umani

- ***Arsenico, cadmio, cromo, rame, piombo, nichel e zinco sono i metalli pesanti più frequentemente rilevati nelle acque reflue e rappresentano una minaccia sia per la salute umana sia per l'ambiente.***
- Gli esseri umani sono esposti ai metalli pesanti anche attraverso ***attività industriali come fonderie, raffinerie di petrolio, impianti petrolchimici, produzione di pesticidi e industria chimica*** (Mitra et al. 2022).



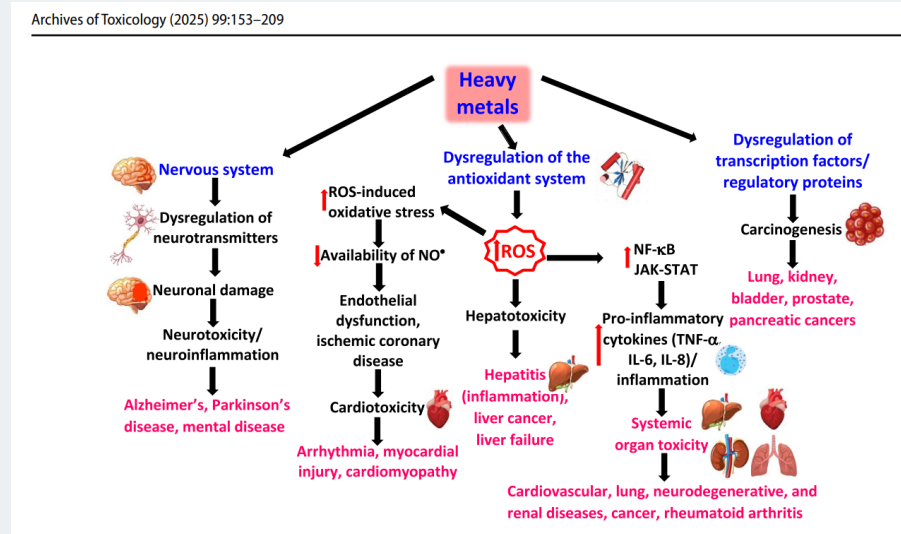
Metalli pesanti: tossicità per gli esseri umani

- I metalli pesanti entrano nell'organismo attraverso diverse vie: ***assunzione di cibo o liquidi inquinati (acqua), inalazione di aria contaminata, assorbimento cutaneo*** (Tchounwou, 2012).
- I metalli pesanti possono essere ***tossici per diversi organi: sistema nervoso, reni, cervello, fegato, pelle e cuore.***
- Anche a livelli di esposizione molto bassi, i metalli pesanti causano danni a numerosi organi e sono classificati come tossici sistemici e ***cancerogeni (IARC).***



Metalli pesanti: tossicità per gli esseri umani

- Nei sistemi biologici i metalli pesanti si legano a vari bersagli chimici e subiscono reazioni chimiche (es ossidoriduzione), consentendo di eludere meccanismi di controllo come il trasporto, l'omeostasi, la compartimentalizzazione, segnali di trasduzione e i sistemi antiossidanti.
- Spostando i metalli essenziali dai loro siti di legame naturali, i metalli pesanti possono legarsi a determinate regioni proteiche, causando disfunzioni cellulari e, infine, avvelenamento (Valko et al. 2005).
- Inoltre, legandosi alle proteine, i metalli pesanti possono determinare generazione di ROS e stress ossidativo → degradazione delle macromolecole biologiche, danni al DNA e altri effetti dannosi.



Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuca K, Musilek K (2016) Redox and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. Arch Toxicol 90(1):1–37.

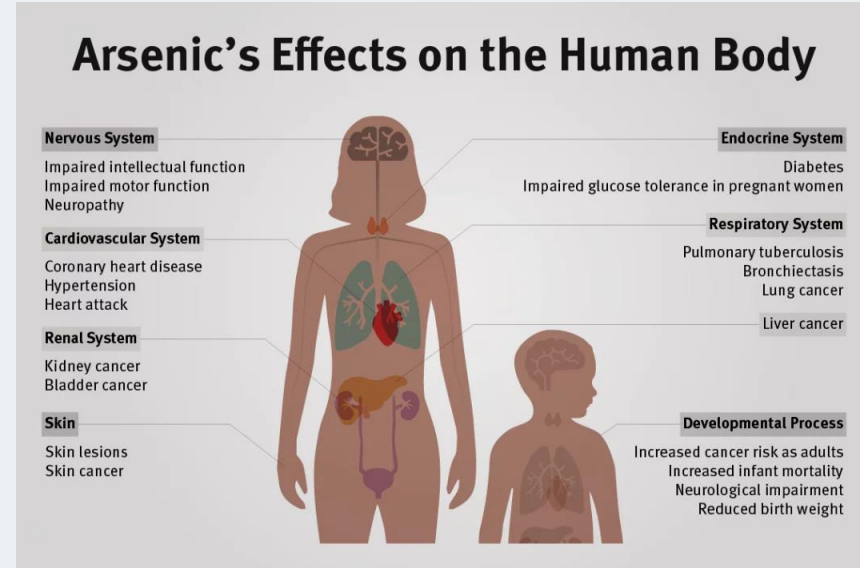
Arsenico

- Le aree contaminate da arsenico includono alcune regioni del **Bangladesh e del Bengala Occidentale (India)**, dove oltre 40 milioni di persone consumano acqua contaminata da arsenico (Chowdhury et al. 2000).
- Per motivi terapeutici, i prodotti erboristici cinesi sono arricchiti con arsenico, che a sua volta ha causato l'intossicazione dei consumatori (Martena e Wielen 2010).



Arsenico

- Le principali vie di intossicazione da arsenico sono: **ingestione, inalazione e assorbimento cutaneo** (ATSDR 2023).
- L'esposizione professionale** all'arsenico avviene principalmente attraverso l'inalazione e l'assorbimento cutaneo.
- Il **meccanismo cancerogenetico** dell'arsenico coinvolge l'induzione di stress ossidativo, disfunzione immunitaria, anomalie cromosomiche e alterazione di fattori di crescita.
- L'arsenico e i composti inorganici dell'arsenico sono stati classificati come **cancerogeni del gruppo 1 (IARC)**.



Arsenico e tumori cutanei

- **Iperpigmentazione e ipercheratosi** della pelle: segno tipico di esposizione cronica all'arsenico.
- I tumori della pelle indotti dall'arsenico sono il **carcinoma basocellulare (BCC)**, la malattia di Bowen e il **carcinoma squamocellulare (SCC)** (Yu 2006).
- È interessante notare che i tumori della pelle indotti dall'arsenico si sviluppano frequentemente nelle **aree protette dal sole**.



Foto: Geopop.

Arsenico e tumori cutanei



AUTORITÀ EUROPEA
PER LA SICUREZZA
ALIMENTARE

Valutazione del rischio aggiornata per l'arsenico inorganico negli alimenti

L'assunzione a lungo termine di arsenico inorganico è associata a una serie di effetti avversi sulla salute, tra cui tumori e disturbi dello sviluppo neurologico. È stata condotta una valutazione del rischio aggiornata, tenendo conto di nuovi dati sulla tossicità e di una valutazione dell'esposizione rivista.

Trasformazione dei dati nella modellazione dose-risposta



La valutazione del rischio è stata effettuata sulla base di dati epidemiologici tratti **esclusivamente da studi sugli esseri umani**.



Il gruppo di esperti scientifici CONTAM ha elaborato un **nuovo approccio** per trasformare i dati epidemiologici nella modellazione dose-risposta.

Punto di riferimento per la valutazione del rischio

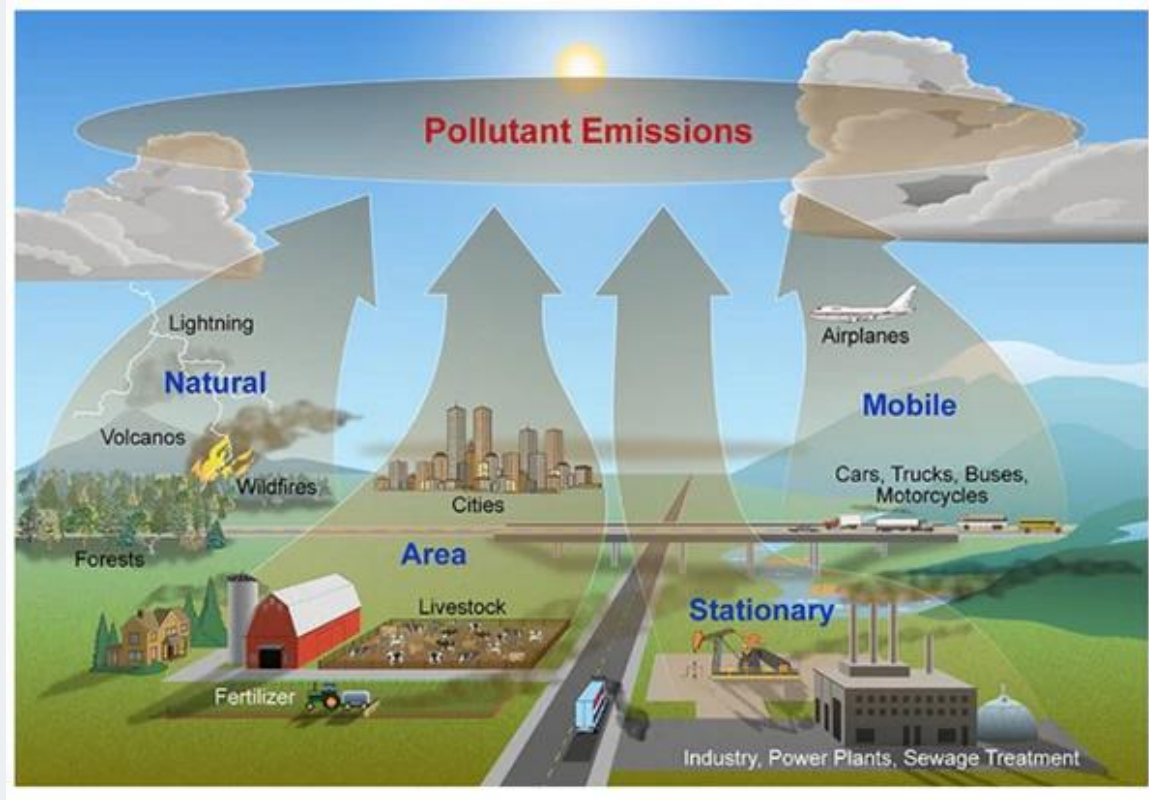


È stato derivato un punto di riferimento di 0,06 µg/kg di peso corporeo al giorno da uno studio epidemiologico che ha dimostrato che l'arsenico inorganico **causa il cancro della pelle**.



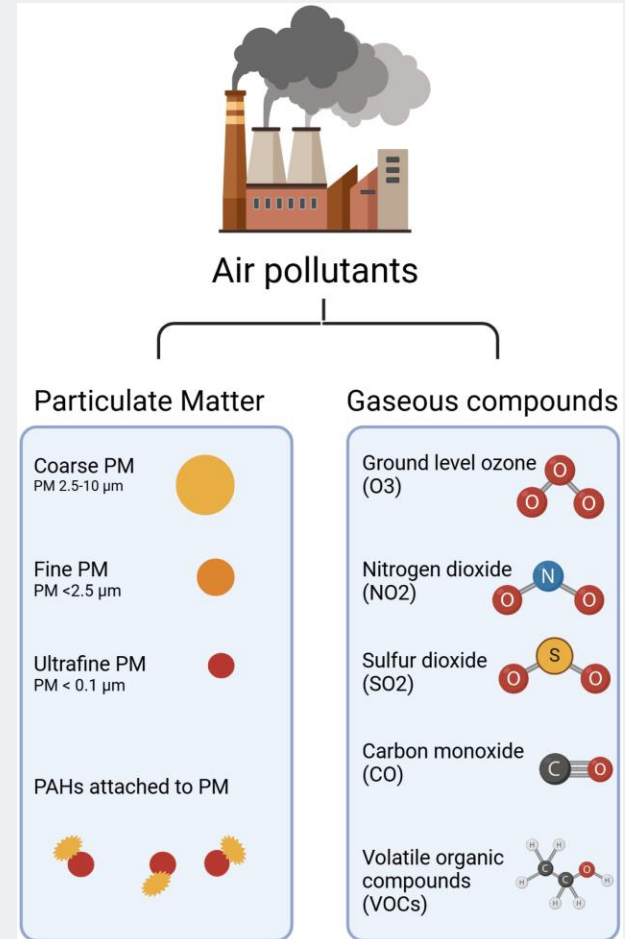
L'**esposizione stimata all'arsenico inorganico** attraverso gli alimenti e l'acqua potabile desta preoccupazione per la salute umana. Tale conclusione è in linea con l'esito della precedente valutazione dell'EFSA del 2009.

Inquinamento dell'aria



Inquinamento dell'aria

- La maggior parte della popolazione mondiale risiede in aree in cui la qualità dell'aria non soddisfa i livelli di inquinamento stabiliti dall'OMS.
- L'inquinamento atmosferico è costituito da **particolato**, **PAH (idrocarburi aromatici policiclici)** e **componenti gassose**.



Tumori cutanei e inquinanti atmosferici

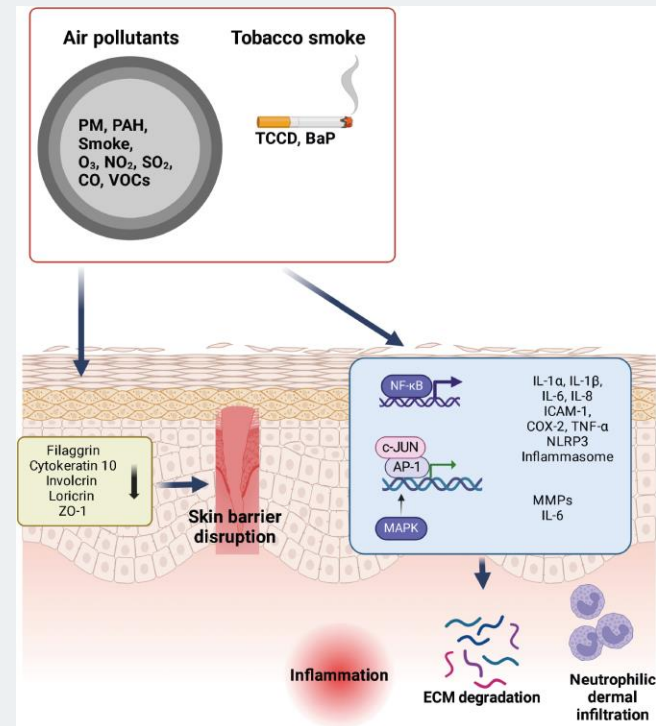
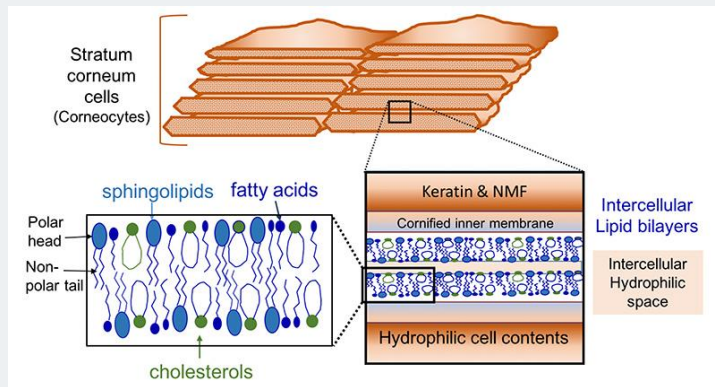
- Gli inquinanti atmosferici contribuiscono direttamente alla tumorigenesi cutanea legandosi al DNA cellulare attraverso epossidi e dioli derivati dai PAH (idrocarburi aromatici policiclici) (Fernandes AO).
- Inoltre, l'attivazione del recettore AhR dovuta all'esposizione cronica della pelle ai PAH e alle radiazioni UV possono contribuire allo sviluppo di tumori cutanei (Vogeley C).

Fernandes AO, Banerji AP. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach tumors by field bean protease inhibitor(s). Carcinogenesis 1995.

Vogeley C, et al. The aryl hydrocarbon receptor in the pathogenesis of environmentally-induced squamous cell carcinomas of the skin. Front Oncol 2022.

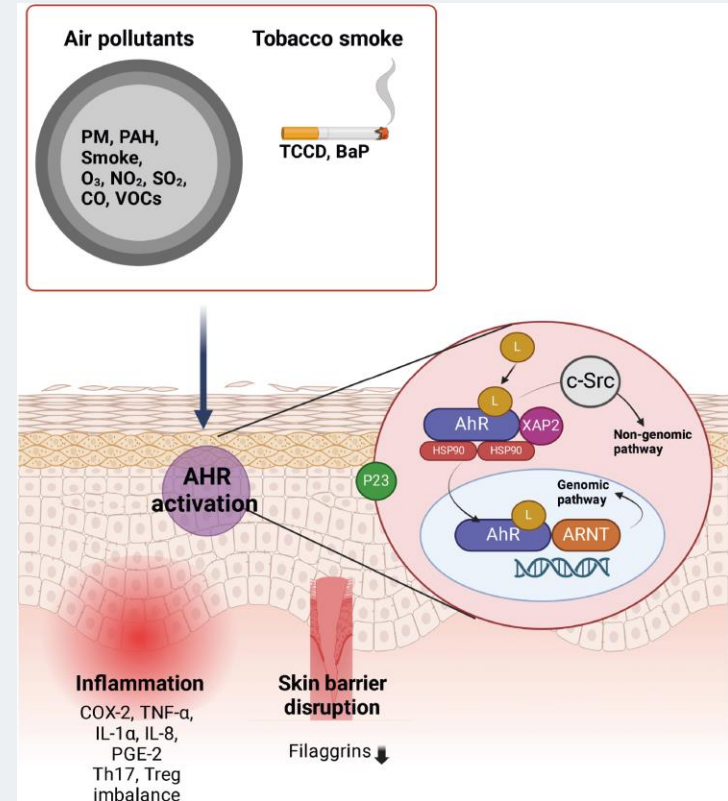
Inquinamento aereo e impatto sulla barriera cutanea

- Gli inquinanti atmosferici possono interferire con ***l'integrità della barriera*** cutanea e innescare l'infiammazione nella cute.
- Questi inquinanti distruggono sia la ***barriera fisica, chimica e immunologica***.



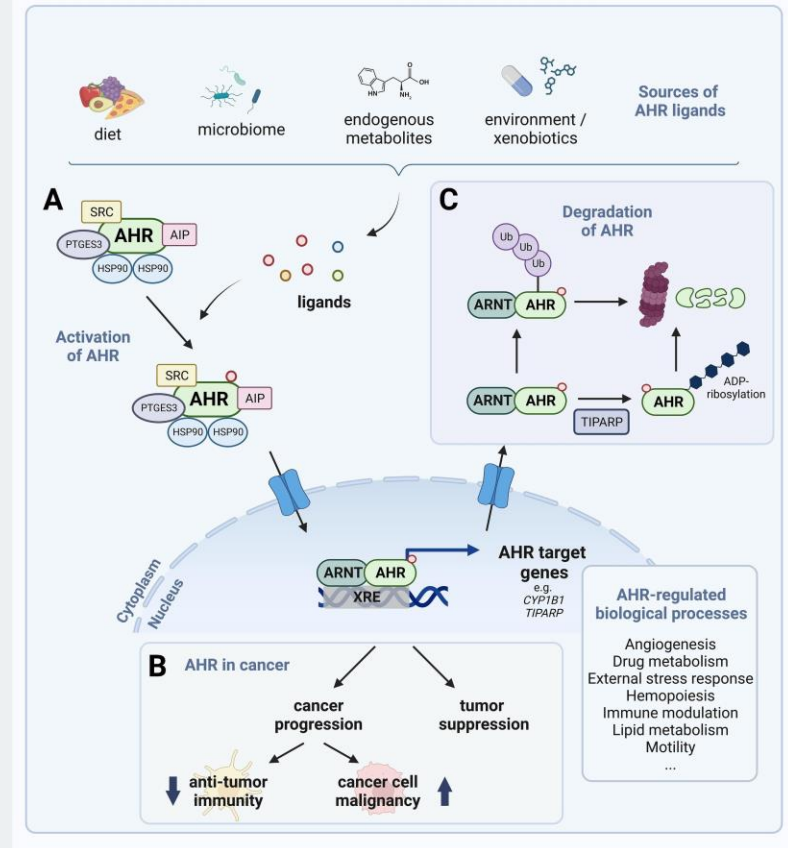
Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)

- **AhR è espresso nella pelle** ed è importante per il mantenimento dell'integrità cutanea e delle funzioni immunitarie.
- **Sensore chimico che interagisce con vari ligandi presenti nella pelle**, risultando cruciale nelle risposte fisiologiche della pelle all'inquinamento.
- **L'attivazione di AhR è in grado di modificare proteine e DNA** ed è associata a malattie cutanee immun-mediate e cancro della pelle.



Ruolo di Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)

- L'attivazione di AhR danneggia la **funzione di barriera cutanea**, diminuisce i livelli di filaggrina e induce sintomi simili alla dermatite atopica.
- L'attivazione di AhR indotta da inquinanti innesca **cascate infiammatorie**, (COX-2, TNF- α , IL-1 α , IL-8, prostaglandina E236).
- AhR regola la **differenziazione delle cellule T helper 17** e delle cellule T reg.



Tumori cutanei e inquinamento atmosferico

- È stata osservata una correlazione tra l'aumento dell'incidenza del cancro e la presenza di inquinanti atmosferici (Datzmann, 2018).
- Alcuni inquinanti (***PM, PAH, O3, VOC e metalli pesanti***) possono promuovere la formazione di ***tumori cutanei*** (Coleman 2021).
- Un ***aumento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM10*** è stato correlato con un aumento del rischio relativo di ***cancro della pelle non-melanoma (NMSC)*** fino al 52% (Datzmann, 2018).



PAH: idrocarburi aromatici policiclici

VOC: volatile organic compound

Datzmann T, et al. Outdoor air pollution, green space, and cancer incidence in Saxony: a semi-individual cohort study. BMC Public Health. 2018

Coleman NC, et al. Fine particulate matter air pollution and mortality risk among US cancer patients and survivors. JNCI Cancer Spectr 2021.

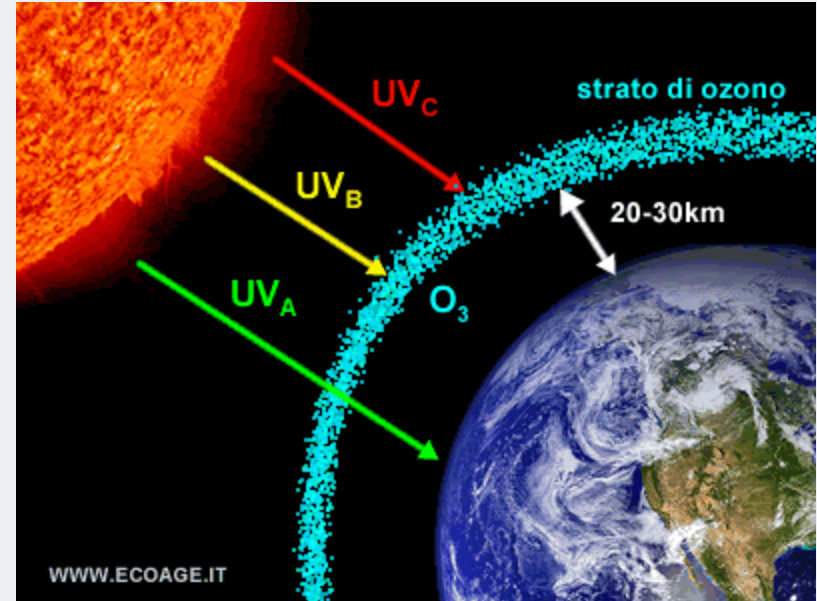
Tumori cutanei e inquinamento atmosferico

- **PAH (*idrocarburi aromatici policiclici*)**
contribuiscono in modo significativo allo sviluppo del cancro della pelle.
- Probabilmente tale effetto è legato all'aumentata irradiazione UV derivante dalla deplezione dello strato di O₃, combinato con gli effetti sinergici degli inquinanti atmosferici con potenziale cancerogeno (Datzmann, 2018).



Tumori cutanei e inquinamento atmosferico

- I **cambiamenti nello strato di O₃** causati dall'inquinamento atmosferico determinano una maggiore irradiazione UV che raggiunge la superficie terrestre, aumentando così il rischio di cancro della pelle (Umar, 2022).
- Si stima che una **riduzione dell'1%** dello spessore dello strato di ozono aumenti l'incidenza del **carcinoma a cellule squamose** del 3%-4,6%, del **carcinoma basocellulare** dell'1,7%-2,7% e del **melanoma** dell'1%-2% (Balato, 2014).

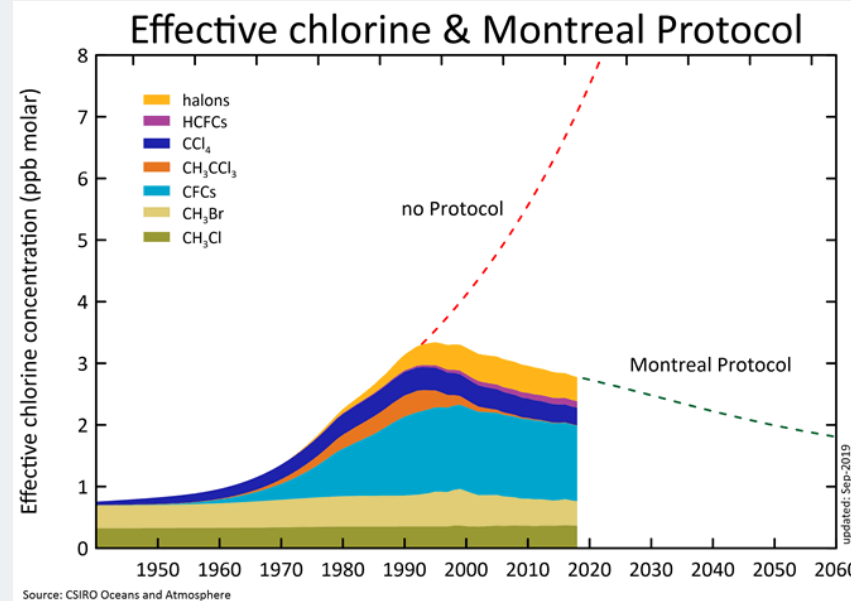


Umar SA, Tasduq SA. Ozone layer depletion and emerging public health concerns. Front Oncol 2022.

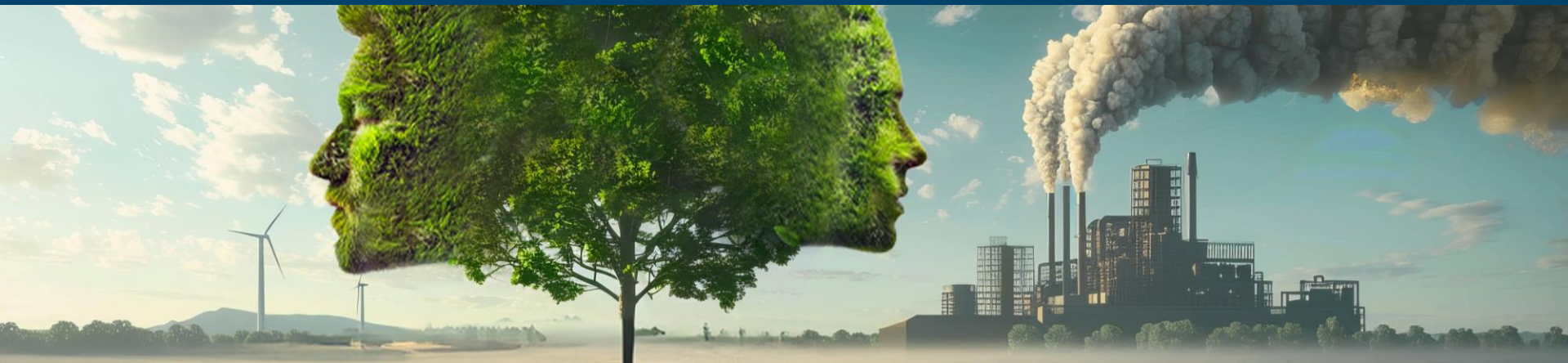
Balato N, et al. Effects of climate changes on skin diseases. Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12: 171–181.

Tumori cutanei e ozono

- Nel 1987, 197 paesi hanno firmato il Protocollo di Montreal, un accordo globale per l'eliminazione graduale dell'uso dei CFC.
- L'impatto a breve termine di questo protocollo è stato meno drammatico del previsto a causa della natura chimica dei CFC.
- I tassi di riduzione dell'ozono si stanno stabilizzando, ma la lunga emivita del gas ostacola gli sforzi di ripristino.
- Di conseguenza, anche con il pieno rispetto del Protocollo di Montreal, il completo ripristino dell'ozono stratosferico richiederà probabilmente più di 50 anni.
- ***La riduzione dell'ozono nell'ultimo secolo aumenterà l'incidenza di tutti i tipi di cancro della pelle nel XXI secolo a causa degli effetti cumulativi dell'esposizione ai raggi UV.***



Cambiamenti climatici e tumori della pelle



Tumori cutanei e cambiamenti climatici

- La combinazione di ***temperature crescenti*** e livelli di raggi **UV** può agire in modo additivo o sinergico per accelerare la carcinogenesi cutanea.
- Inoltre, le ***temperature ambientali*** sono un forte determinante dell'aumento dei raggi UV e dell'esposizione al sole e l'aumento delle temperature globali può indurre cambiamenti comportamentali che promuovono i tumori della pelle.

Calapre L, et al. Heat-mediated reduction of apoptosis in UVB-damaged keratinocytes in vitro and in human skin ex vivo. BMC Dermatol 2016.

Kimeswenger S, et al. Infrared A radiation promotes survival of human melanocytes carrying ultraviolet radiation-induced DNA damage. Exp Dermatol 2016.

van der Leun JC, et al. Climate change and human skin cancer. Photochem Photobiol Sci 2008; 7: 730–733.

Andersen PA et al. Environmental variables associated with vacationers' sun protection at warm weather resorts in North America. Environ Res 2016

Thieden E, et al. UV radiation exposure pattern in winter compared with summer based on time-stamped personal dosimeter readings. Br J Dermatol 2006.

Tumori cutanei e cambiamenti climatici

World Africa

Climate change posing existential threat to Malawians with albinism

Experts say lack of sunblock and treatment amid more frequent heatwaves is creating a preventable tragedy



- Le **ondate di calore estreme** dovute al cambiamento climatico sono diventate un importante fattore di rischio per il cancro della pelle nella comunità albina del Malawi.
- **Una persona su 150 in Malawi è affetta da albinismo**, una condizione congenita caratterizzata dall'assenza parziale o totale di melanina nella pelle, nei capelli e negli occhi, che causa una maggiore suscettibilità ai danni del sole.
- Secondo gli attivisti locali, **il cancro della pelle causa il 90% di tutti i decessi in questa comunità** e il cambiamento climatico sta peggiorando la situazione aumentando il rischio di mortalità per cancro della pelle e causando morti premature ancora più precoci.

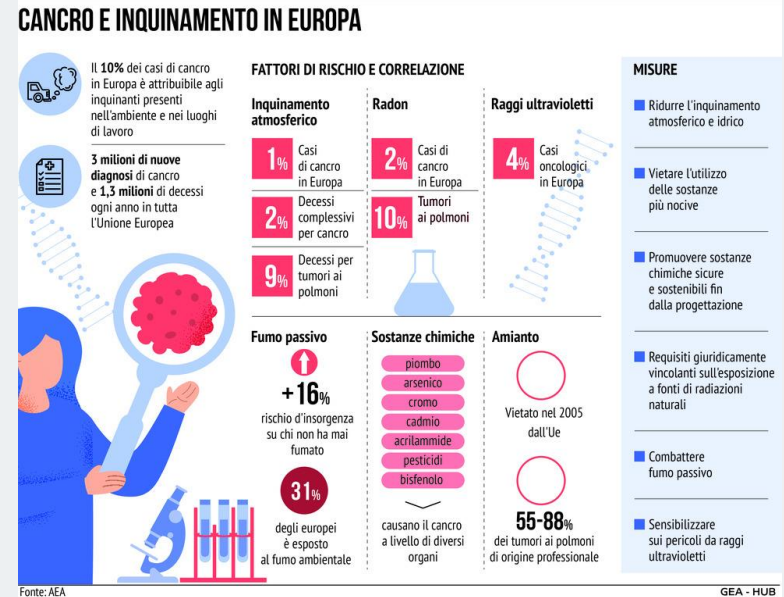
Tumori cutanei e cambiamenti climatici

- L'aspettativa di vita media in Malawi è di 65 anni; tuttavia, il **70% delle persone affette da albinismo non vivrà oltre i 30 anni a causa del cancro della pelle.**
- La carenza di creme solari, unita all'insufficiente accesso a screening e trattamenti precoci, sta rendendo questa comunità vulnerabile a una malattia ampiamente prevenibile.
- La minaccia esistenziale affrontata dai malawiani affetti da albinismo sottolinea le **ampie implicazioni cliniche globali del cambiamento climatico** e sottolinea che è necessario fare di più per mitigarne l'impatto sulle popolazioni vulnerabili.



Conclusioni

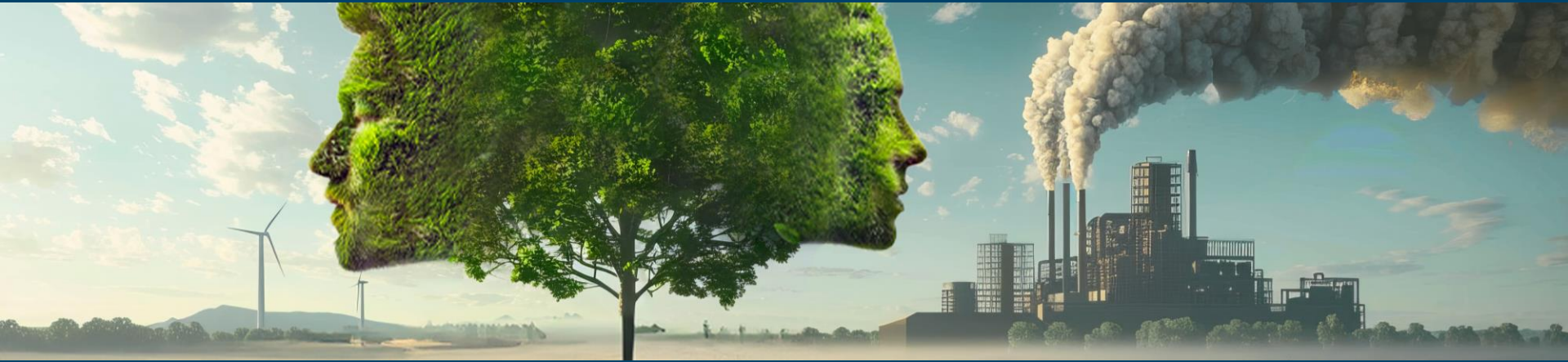
- Si prevede che ***l'impatto delle malattie cutanee associate all'inquinamento atmosferico aumenterà*** nei prossimi anni.
- La promozione di un'aria pulita, di energie rinnovabili e della tutela ambientale rimane la soluzione principale.
- ***Ricerca integrata*** sui meccanismi con cui l'inquinamento influisce sull'organismo, con l'obiettivo di formulare ***approcci preventivi e terapeutici efficaci*** per i soggetti predisposti.





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Inquinamento e tumori della pelle



Nono congresso nazionale

Effetti dei ROS indotti da PM sulla pelle

Gli effetti dannosi di ROS sulla pelle sono ben documentati, inclusa la loro capacità di ***danneggiare direttamente i lipidi, le proteine e il DNA cutanei.***

- ROS facilitano l'ossidazione dello squalene e di altri lipidi sebacei nella pelle → cambiamenti biochimici nel sebo e nello strato corneo.
- ROS endogeni reagiscono con gli acidi grassi polinsaturi nelle membrane cellulari → cambiamenti conformazionali e danni permanenti alle catene polipeptidiche.
- ROS possono danneggiare direttamente il DNA → apoptosi e alla senescenza cellulare.
- PM2.5 induce la senescenza cellulare in modo dipendente dalle ROS.

Tumori cutanei e inquinanti atmosferici

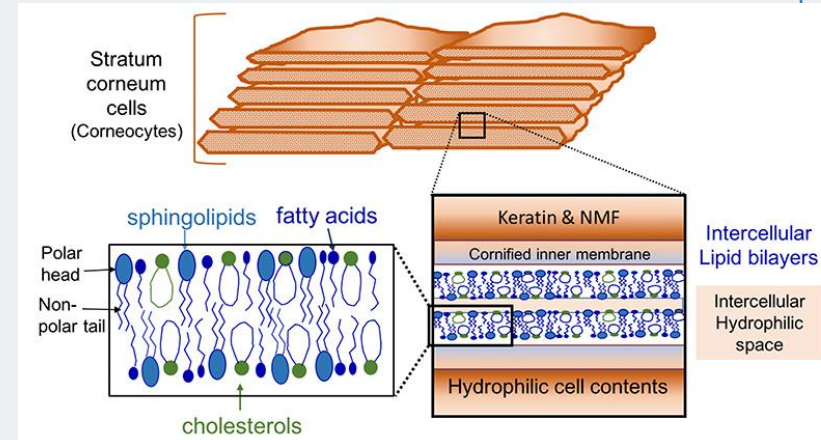
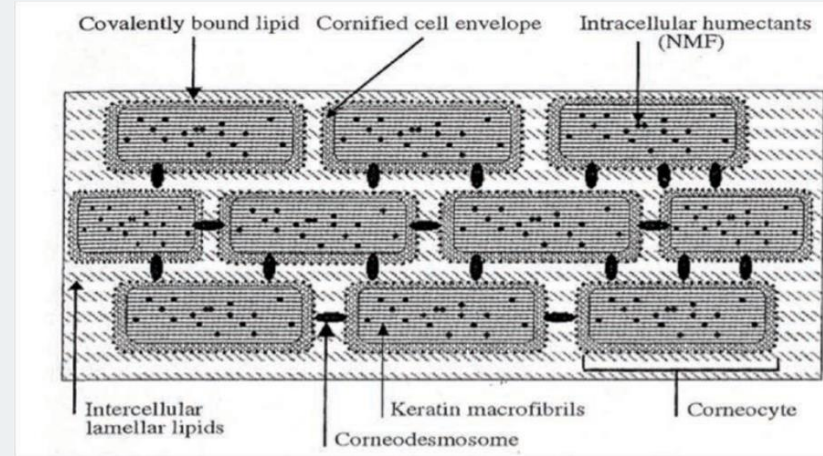
- Lo stress ossidativo e la genotossicità causati da questi inquinanti possono essere facilitati dalle interazioni con l'AhR (Costa C).
- Alcuni studi dimostrano che gli animali privi di cellule di Langerhans (LC) sono meno predisposti al cancro. Le LC mediano la conversione metabolica dei PHA in un intermedio pro-oncogenico, aumentando il tasso di mutagenesi e il danno al DNA nell'epidermide → sviluppo di SCC (Modi BG).

Costa C, Catania S, De Pasquale R, Stancanelli R, Scribano GM, Melchini A. Exposure of human skin to benzo[a]pyrene: role of CYP1A1 and aryl hydrocarbon receptor in oxidative stress generation. Toxicology 2010.

Modi BG, Neustadter J, Binda E, Lewis J, Filler RB, Roberts SJ, et al. Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. Science 2012.

Cosa si intende per «BARRIERA CUTANEA»?

- Il termine barriera cutanea (o barriera epidermica) rappresenta in realtà un insieme di molteplici funzioni di barriera.
- Capacità dell'epidermide, in particolare dello strato corneo (SC), di fornire una permeabilità selettiva a sostanze esogene ed endogene e di regolare e mantenere l'omeostasi cutanea.
- La barriera epidermica risponde continuamente e dinamicamente a diversi tipi di esposizioni esogene che influiscono sull'integrità e sulla funzione della barriera epidermica stessa.



Del Rosso JQ, Kircik L. Skin 101: Understanding the Fundamentals of Skin Barrier Physiology-Why is This Important for Clinicians? J Clin Aesthet Dermatol. 2025.

Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. Dermatol Ther. 2004.