

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

01.03.2018

Introduzione

Il Mesotelioma pleurico (MM) è la neoplasia primitiva della pleura legata prevalentemente legata all' esposizione a fibre di amianto che tutt'oggi presenta evoluzione clinica costantemente mortale (12-18 mesi) con scarsa risposta alla terapia tradizionale.

Questo preoccupante quadro clinico è ulteriormente aggravato dall' evidenza scientifica di una vera e propria "Epidemia Europea" di questa neoplasia che causerà nei prossimi 30 anni in Europa un quarto di milione di morti solo tra i pazienti di sesso maschile esposti precedentemente (Peto et al., 1999)

Purtroppo la lunghissima latenza pre-clinica di questa neoplasia (fino a 50 anni !) e la considerazione che l'esposizione attuale è tutt' altro che inesistente, rappresentano un sufficiente indizio in grado di far presagire che i dati epidemiologici citati siano purtroppo parziali.

In Italia più di mille persone all'anno muoiono per MM. All' alta concentrazione della mortalità nel Nord del paese si stanno aggiungendo altre aree nelle quali i morti per questa neoplasia sono in preoccupante aumento. Non solo Bari, Siracusa o Manfredonia dove hanno operato impianti industriali che hanno utilizzato amianto, ma anche Biancavilla, in provincia di Catania, dove l'esposizione è stata esclusivamente ambientale.

A Casale Monferrato l'esistenza di un grande impianto per la produzione di manufatti di amianto ha determinato la comparsa di un progressivo aumento di mortalità per MM che ha raggiunto un' incidenza di 40 volte quella del resto del Piemonte e che sta, purtroppo, ancora aumentando.

Nella stessa area si è inoltre assistito ad un' estensione della mortalità non solo ai famigliari degli ex addetti (esposti a causa delle tute sporche portate a casa) ma alla popolazione generale esposta ad un inquinamento da fibre pgregresso e, tutto da valutare, residuo.

Inoltre tutta una serie di attività lavorative precedentemente misconosciute si stanno dimostrando a rischio per esposizione ad amianto con progressivo aumento di mortalità per MM.

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

Evidenze Scientifiche

A) **Crescenti evidenze scientifiche pubblicate dal nostro gruppo e da altri gruppi nel resto del mondo, hanno fornito inoltre dati incontrovertibili sul fatto che esposizione a basse/intermedie concentrazioni di amianto protratte nel tempo sia spesso assai più pericoloso dell'esposizione ad alte concentrazioni di fibre.**

Questa conclusione deriva, essenzialmente dal seguente ordine di considerazioni:

1) Gli studi di epidemiologia molecolare condotti dal nostro gruppo hanno evidenziato in modo assai chiaro come determinati genotipi (caratteristiche genetiche) di sequenze di DNA (geni), possano aumentare grandemente il rischio di sviluppare un mesotelioma dopo esposizione protratta a fibre di amianto. In altre parole: la particolare "conformazione" di alcuni geni (che vengono trasmessi in modo ereditario) e che sono preposti alla "purificazione" dalle amianto di danneggiare e trasformare le cellule mesoteliali normali molto più facilmente di quanto avvenga in presenza di altre "conformazioni" genetiche

La "conformazione" genica, semmai, rende un soggetto più sensibile a basse dosi cumulative

Inoltre, **nel Settembre del 2011** sono stati identificati due geni (chiamati BAP1 e SDHB dal gruppo del Prof Joseph Testa a Philadelphia e dal nostro gruppo rispettivamente) legati alla trasmissione familiare della maggior predisposizione alla cancerogenesi da amianto

[Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases.](#) Neri M, Ugolini D, Dianzani I, Gemignani F, Landi S, Cesario A, Magnani C, **Mutti L**, Puntoni R, Bonassi S. *Mutat Res.* 2008 Jul-Aug;659(1-2):126-36. Epub 2008 Feb 23. Review.

[Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor.](#) Ugolini D, Neri M, Ceppi M, Cesario A, Dianzani I, Filiberti R, Gemignani F, Landi S, Magnani C, **Mutti L**, Puntoni R, Bonassi S. *Mutat Res.* 2008 Mar-Apr;658(3):162-71. Epub 2007 Aug 10. Review.

[Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase](#)

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

[are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma.](#) Landi S, Gemignani F, Neri M, Barale R, Bonassi S, Bottari F, Canessa PA, Canzian F, Ceppi M, Filiberti R, Ivaldi GP, Mencoboni M, Scaruffi P, Tonini GP, **Mutti L**, Puntoni R. *Int J Cancer*. 2007 Jun 15;120(12):2739-43.

[A molecular epidemiology case control study on pleural malignant mesothelioma.](#) Bolognesi C, Martini F, Tognon M, Filiberti R, Neri M, Perrone E, Landini E, Canessa PA, Ivaldi GP, Betta P, **Mutti L**, Puntoni R. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jul;14(7):1741-6

Va, quindi, . fortemente rimarcato, come sia l' esposizione a fibre di amianto a determinare la comparsa del mesotelioma pleurico e come il substrato genetico renda assai pericolose anche dosi cumulative relativamente basse

La "conformazione" genica, semmai, rende un soggetto più sensibile anche a basse concentrazioni espositive protratte nel tempo.

2) In varie condizioni sperimentali alte concentrazioni di amianto risultano tossiche per le cellule mesoteliali normali. In tali condizioni queste cellule muoiono quasi nella loro totalità. Al contrario, **a basse/intermedie concentrazioni di amianto** si osserva una minima/bassa tossicità sulle cellule cui **corrisponde una significativa percentuale di trasformazione tumorale delle cellule stesse** dopo 60 gg dall' esposizione (Fig1A)

[Erionite and asbestos differently cause transformation of human mesothelial cells.](#) Bertino P, Marconi A, Palumbo L, Bruni BM, Barbone D, Germano S, Dogan AU, Tassi GF, Porta C, **Mutti L**, Gaudino G. *Int J Cancer*. 2007 Jul 1;121(1):12-20

[SV40-dependent AKT activity drives mesothelial cell transformation after asbestos exposure.](#) Cacciotti P, Barbone D, Porta C, Altomare DA, Testa JR, **Mutti L**, Gaudino G. *Cancer Res*. 2005 Jun 15;65(12):5256-62

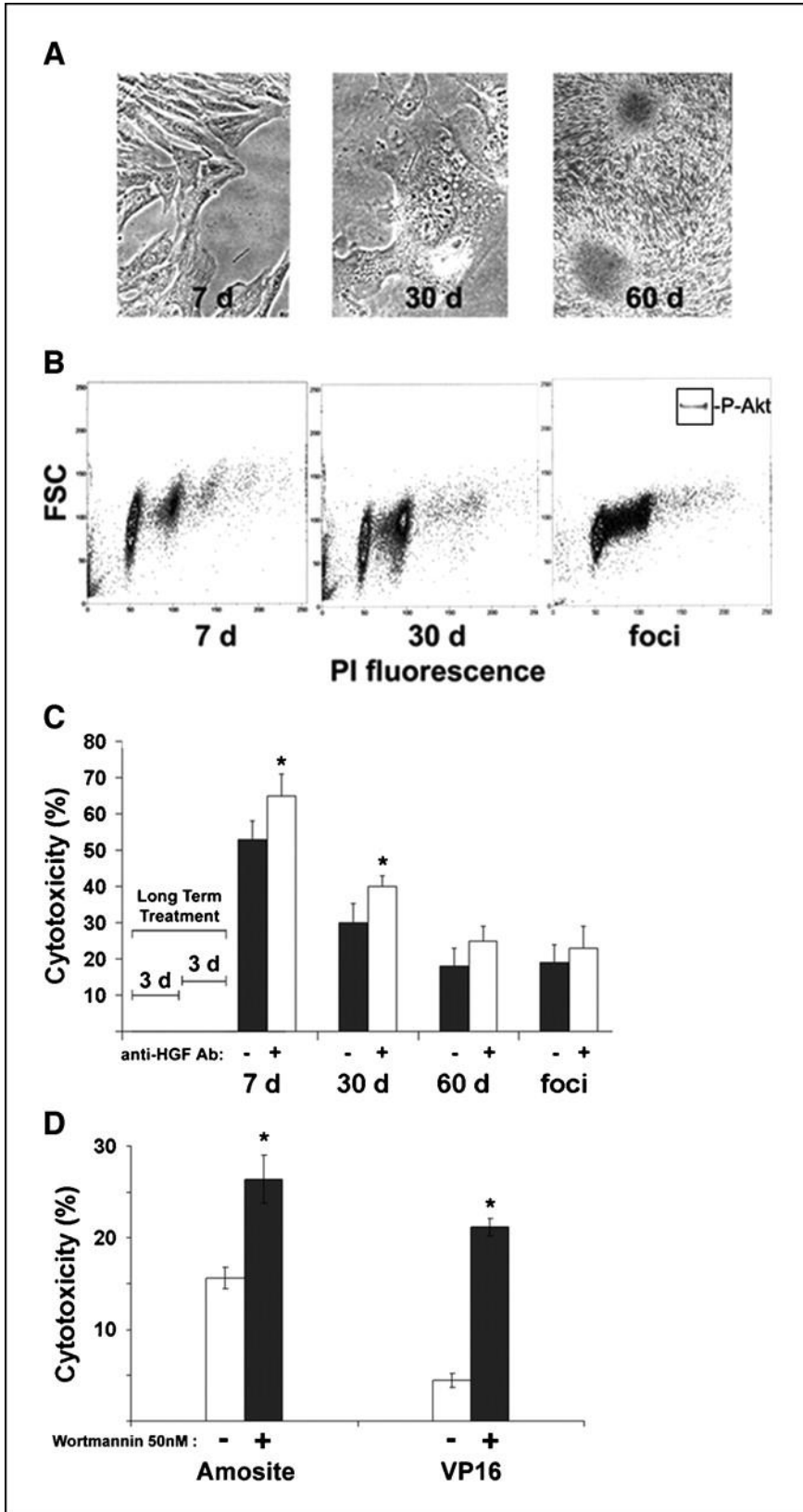


Fig 1

C

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

3) L'infezione virale da SV40 può agire **esclusivamente** come cofattore nel processo di cancerogenesi. Ma gli studi epidemiologici e biomolecolari, permettono di poter affermare oltre ogni ragionevole dubbio che il fattore virale, esso solo, non è in grado di causare il mesotelioma (Table 1)

[SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study.](#) **Cristaudo A**, Foddìs R, Vivaldi A, Buselli R, Gattini V, Guglielmi G, Cosentino F, Ottenga F, Ciancia E, Libener R, Filiberti R, Neri M, Betta P, Tognon M, **Mutti L**, Puntoni R. *Cancer Res.* 2005 Apr 15;65(8):3049-52

Table 1. Association between RReg sequences and/or asbestos and mesothelioma

0 *SV40/asbestos status*

Mesothelioma,

n (%)

Urothelioma,

n (%)

OR (95% CI)

1 *Asbestos exposure*

No 6 (31.6) 14 (77.8) 1.0

Yes 13 (68.4) 4 (22.2) 7.6 (1.7-33.1)

Sv40_ (RReg_)

Asbestos exposure

No 5 (45.5) 9 (75.0) 1.0

Yes 6 (54.5) 3 (25.0) 3.6 (0.6-21.1)

Sv40+ (RReg+)

2 *Asbestos exposure*

No 1 (12.5) 5 (83.3) 1.0

Yes 7 (87.5) 1 (16.7) 35 (1.7-703)

Asb/SV40

Asb_/RReg_ 5 (26.3) 9 (50.0) 1.0

Asb_/RReg+ 1 (5.3) 5 (27.8) 0.4 (0.03-4.0)

Asb+/RReg_ 6 (31.6) 3 (16.7) 3.6 (0.6-21.0)

Asb+/RReg+ 7 (36.8) 1 (5.6) 12.6 (1.2-133.9)

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

(Cancer Res, 2005)

B) La singola fibra killer non esiste: il concetto di dose cumulativa

Ovviamente, ogniqualvolta ci si riferisce, sia in condizioni sperimentali che nell'esposizione reale cui i soggetti sono esposti, a “basse/intermedie concentrazioni”, non si intende “una singola fibra” sulla cui capacità di indurre cancro non esiste alcuna evidenza scientifica.

Al contrario sia nei modelli animali che negli studi epidemiologici la trasformazione neoplastica è chiaramente dose dipendente mentre nei nostri modelli sperimentali che utilizzano in vitro cellule mesoteliali umane normali, la trasformazione richiede sempre una certa quantità di fibre seppur in concentrazione non elevata

Più in dettaglio questa chiarissima evidenza è basata sui seguenti dati ampiamente condivisi da tutta la comunità scientifica internazionale più coinvolta nella ricerca e nel trattamento dei tumori da amianto:

1) **Epidemiologia:** le linee guida europee pubblicate dalla European Respiratory Society e dalla European Society of Thoracic Surgeons (di cui lo scrivente è co-autore) a pag 481 (colonna a sx) parlano solo di *dosì cumulative anche se non è possibile stabilire quale sia la dose cumulativa sufficiente*

Tale affermazione è basata su evidenze dalla letteratura internazionale citata nel documento finale pubblicato sull European Respiratory Journal nel 2010 e frutto di due “consensus meetings” tenuti a Lille e Berlino cui hanno partecipato 20 esperti internazionali

Rispetto al tipo di esposizione, vi è ampio consenso, infine, che l' esposizione ambientale protratta sia caratterizzata, semmai, dalla tendenza ad un più lungo periodo di cancerogenesi necessario per il raggiungimento di una sufficiente dose cumulativa

[Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review.](#)

Neri M, Ugolini D, Boccia S, Canessa PA, Cesario A, Leoncini G, Mutti L, Bonassi S. Anticancer Res. 2012 Mar;32(3):1005-13.

Da tale considerazione deriva la conseguenza logica che mentre basse

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23

Serravalle Sesia (Vc)

Italy 13037

concentrazioni di fibre in grado di indurre trasformazione neoplastica (come quelle ambientali), necessitano di un tempo di latenza più lungo, concentrazioni cancerogene intermedie (come quelle di molte esposizioni lavorative) esposizione lavorativa necessitano di un tempo di latenza più breve

2) **Evidenze di Biologia cellulare e molecolare.** Il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro sulla prestigiosa rivista (Cancer Res) nel 2005 dove si dimostra che è necessaria una certa concentrazione di fibre (non una) che rimane in sito e trasforma progressivamente le cellule mesoteliali normali (Fig 1)

C) **La singola cellula trasformata che induce il Mesotelioma non esiste.** Evidenze scientifiche che ampiamente dimostrano la necessità dell' esistenza di numerose cellule trasformate e di esposizione prolungata ad un cancerogeno

1) Esiste un significativo grado di inattivazione enzimatica della tossicità delle fibre nonché un significativo grado di eliminazione per via linfatica ma, soprattutto, *le cellule mesoteliali sono attaccabili dal sistema immunitario ed una sola cellula trasformata (comunque non da una sola fibra) è impossibile che dia cancro da sola . E' evidente che è essenziale un' esposizione sufficiente e protratta per un sufficiente periodo di tempo al fine di ottenere un critico numero di cellule trasformate che non possono più essere controllate dal sistema immunitario*

Questo concetto di singola cellula trasformata è assolutamente anacronistico rispetto alle conoscenze nell' era a moderna della ricerca biomolecolare e dell' immunità tumorale

In particolare le cellule mesoteliali trasformate e quelle di mesotelioma sono caratterizzate da una sorprendente capacità di indurre una risposta immunitaria efficace da rendere il concetto della genesi del mesotelioma come quello di un cancro sviluppatosi da una singola cellula assolutamente lontano dalle evidenze scientifiche disponibili

[Expression and regulation of B7-H3 immunoregulatory receptor, in human mesothelial and mesothelioma cells: immunotherapeutic implications.](#)

Calabrò L, Sigalotti L, Fonsatti E, Bertocci E, Di Giacomo AM, Danielli R, Cutaia O, Colizzi F, Covre A, Mutti L, Natali PG, Maio M.

J Cell Physiol. 2011 Oct;226(10):2595-600. doi: 10.1002/jcp.22600.

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

[Cancer testis antigens expression in mesothelioma: role of DNA methylation and bioimmunotherapeutic implications.](#)

Sigalotti L, Coral S, Altomonte M, Natali L, Gaudino G, Cacciotti P, Libener R, Colizzi F, Vianale G, Martini F, Tognon M, Jungbluth

British J cancer, 2001

[Primary human mesothelioma cells express class II MHC, ICAM-1 and B7-2 and can present recall antigens to autologous blood lymphocytes.](#)

Mutti L, Valle MT, Balbi B, Orengo AM, Lazzaro A, Alciato P, Gatti E, Betta PG, Pozzi E.

Int J Cancer. 1998 Dec 9;78(6):740-9.

2) Esistono forti evidenze che alcuni tumori umani vedano il loro inizio dalla trasformazione di un numero sufficiente di cellule staminali tissutali normali (**cancer stem cells hypothesis.**)

E' stato infatti dimostrato che un cancerogeno deve alterare ripetutamente nel tempo le cellule staminali normali di un tessuto per trasformarle in cancer stem cells. Quindi sono necessarie ripetute esposizioni critiche che trasformano molte cellule staminali normali in "cancer stem cells"

E' anche facilmente desumibile da queste evidenze come la persistenza di un cancerogeno e la rinnovata esposizione delle "cancer stem cells" a concentrazioni basse/intermedie alle fibre di amianto (come da esposizione esogena protratta di origine ambientale o lavorativa) induca la trasformazione di un maggior numero di cellule staminali normali e, in ultima analisi, porti ad una maggiore aggressività della lesione neoplastica, "alimentata" da un maggior numero di "cancer stem cells"

Noi abbiamo identificato queste "cancer stem cells" nel mesotelioma

[In vitro and in vivo characterization of highly purified human mesothelioma derived cells.](#) Melotti A, Daga A, Marubbi D, Zunino A, Mutti L, Corte G.

BMC Cancer. 2010 Feb 22;10:54

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

Conclusioni

Risulta del tutto evidente quindi, anche alla luce di tutte queste evidenze epidemiologiche e sperimentali (**ampiamente condivise dalla comunità scientifica internazionale degli esperti**), che

a) l' ipotesi che una singola fibra killer che trasformi una singola cellula normale in cellula tumorale e che quest' ultima sia la causa del tumore è assolutamente infondata ed, in ultima analisi, totalmente inaccettabile

b) concentrazioni basse/ intermedie sono le più pericolose in senso cancerogene e determinano tempi di latenza più brevi e meno brevi (rispettivamente) dall' inizio dell'esposizione alla comparsa clinica del tumore

c) al contrario, risulta chiaro uno scenario in cui una prolungata esposizione a basse concentrazioni di amianto sia il meccanismo che, quando raggiunge la dose cumulativa sufficiente, causa la progressiva trasformazione di un numero critico di cellule normali mesoteliali in cellule tumorali di Mesotelioma e ad alla progressione della malattia

d) più alto è il numero di cellule staminali tissutali che si trasformano in “cancer stem cells” a causa della protratta, rinnovata esposizione a concentrazioni basse intermedie di fibra, più probabile è la maggiore aggressività biologica della neoplasia

In fede



Luciano Mutti, MD, PhD

Direttore Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica ASL11 Vercelli

Presidente Gruppo Italiano Mesotelioma (GIMe)



1
2

LUCIANO MUTTI M.D. PH.D

Via 11 Settembre 23
Serravalle Sesia (Vc)
Italy 13037

Presidente Comitato Scientifico Fondazione Buzzi per la ricerca sul Mesotelioma



Member of the Board of Directors of the International Mesothelioma Interest Group (IMIG)



Member of the Scientific Advisory Board of MARF



▲ **Mesothelioma Applied Research Foundation**

ERS Expert Leader for Mesothelioma



0 UE consultant for Rare Tumours



Membro Comitato Scientifico Osservatorio Nazionale Amianto e Direttore del Dipartimento Ricerca e cura del mesotelioma