

Il naturale non è sempre innocuo

Giorgio Rialdi

Vevy Europe Scientific Forum, Switzerland

Due domande introduttive¹

Negli ultimi anni l'interesse per i derivati vegetali è cresciuto proporzionalmente alla dismissione nei prodotti cosmetici delle sostanze, funzionali e non, di origine animale.

Questo è accaduto anche per effetto della crescente popolarità di diversi movimenti che si battono per l'eliminazione della sperimentazione animale, e che hanno portato all'inserimento nella VI Modifica alla Direttiva della CE di un articolo che prevede la messa al bando delle materie prime testate su animali a partire, a meno di rinvii per motivi tecnici, dal 01/01/98.

Già in passato abbiamo avuto modo di commentare, e spesso contestare, l'uso dell'aggettivo "naturale" come sinonimo di "vegetale" e di conseguenza di "innocuo" avente sicura presa sul consumatore ignaro e vittima di affermazioni pubblicitarie che non trovano poi riscontro nella realtà del cosmetico finito.

Secondo recenti interpretazioni legali, che evidenziano comunque una *gray area* legislativa nell'uso di quest'aggettivazione, l'uso del termine "naturale" può essere liberamente attribuito a derivati vegetali, animali e minerali purché i diversi procedimenti di estrazione, raffinazione, purificazione, concentrazione, conservazione, etossilazione, ecc. non abbiano trasformato il materiale di partenza in qualcosa di completamente estraneo.

Perché si deve dissentire dall'affermazione che il "naturale vegetale è innocuo e rispetta l'ambiente"?

Innanzitutto lo sfruttamento di talune risorse della flora mondiale porta a consumare fonti a volte non facilmente rinnovabili (come è già accaduto per alcuni legnami pregiati) e quindi in alcuni casi il carattere puramente "ecologico" di queste operazioni è almeno discutibile.

Per confutare l'assioma *vegetale=innocuo* gli esempi possono essere molteplici. Sugerire l'ingestione di cicuta od amanite avrebbe sicuramente un effetto letale, ma anche il cibarsi di prodotti derivanti da *colture biologiche* aumenta il rischio d'introdurre tossine vegetali ad azione cancerogena spontaneamente presenti come pesticidi naturali.

Non dimentichiamo il rischio di tossicità legato all'uso di droghe vegetali, come l'epatotossicità dei derivati vegetali contenenti alcaloidi pirrolizidinici oppure safrolo oppure pulegone; la sindrome da abuso di ginseng; la carcinogenicità dell'acido aristolocico, ecc.

Abbiamo lasciato per ultimo un altro possibile aspetto negativo dei derivati vegetali: la contaminazione da parte di arsenico, mercurio, stagno, piombo, radionuclidi, pesticidi ecc. che può risultare pericolosa anche nel caso di applicazione topica di sostanze vegetali o loro estratti non purificati.

Ma l'abbattimento di animali per sfruttare le proprietà di alcuni loro derivati, non deve essere in ogni caso considerato un fattore ancora più negativo per la nostra ecologia?

Le crude ed inconfutabili immagini di animali sacrificati per il bene dell'umanità devono essere comunque essenzialmente attribuite ad altre industrie (in primo luogo quella alimentare) e non a quella cosmetica, che ha anzi via via eliminato i derivati animali sostituendoli con analoghi di sintesi, come ad esempio nel caso dello spermaceti e della cera d'api.

Ad esclusione dei vegetariani che aborriscono comunque il sacrificio iniziale dell'animale nonché l'uso di alimenti da essi derivati (es. burro, formaggi, uova), risulta alquanto curiosa la totale mancanza di sensibilità (di produttori, consumatori e *marketing*) nei confronti dei pesci,

¹ Vedi anche "Test alternativi alla sperimentazione animale" Lexicon Vevy Europe 1992, 1:7-15(12-13)

inconfutabilmente animali, ma che possono essere sfruttati per ottenere prodotti alternativi, quali il collagene, senza incontrare apparentemente obiezioni.

Restando nell'ambito dei derivati proteici (collagene, fibronectina, elastina, ecc.), si tratta, analogamente a quasi tutti i principi attivi animali utilizzati in cosmetica, di *by-products* dell'industria alimentare che provvede per i propri fini a sacrificare i diversi animali. Nessuno di questi viene ucciso allo scopo di produrre cosmetici; l'industria della bellezza anzi, utilizzando gli "scarti" di altri, contribuisce a diminuire il problema del loro smaltimento, facendo così risultare i derivati animali decisamente più ecologici o *green* in quanto consentono il facile riciclaggio degli abbondanti rifiuti dell'industria alimentare.

Una nota deve infine essere dedicata ai processi biotecnologici che hanno oggi reso possibile l'ottenimento tramite colture cellulari, batteriche e non, di alcuni derivati senza risalire all'animale come fonte primaria.

Non esistono i presupposti per indicare a priori materie prime "migliori" od "ecologicamente avanzate" sulla base della loro origine. Solo un'attenta, scrupolosa e garantita ricerca analitica, chimica, farmacotossicologica ed applicativa può determinare l'idoneità di un ingrediente all'uso topico.

Affermazioni promozionali generiche, incomplete ed eclatanti non giovano né al consumatore né all'industria.

I cancerogeni vegetali ²

Se si conducesse un'inchiesta sulle possibili cause del cancro, interrogando un campione rappresentativo della popolazione, la grande maggioranza degli intervistati in grado di fornire una risposta diversa da "non so" quasi sicuramente le identificherebbe, oltre che nel fumo del tabacco, nell'esposizione ai composti chimici creati dall'uomo. Infatti, gli ecologi hanno ormai convinto i più che le centrali nucleari, l'inquinamento industriale, i gas di scarico degli autoveicoli, il cromo, i pesticidi ed altri prodotti della "civiltà" sono i principali responsabili delle malattie in genere, e dei tumori in particolare, e che il genere umano si salverà solo tornando alla "natura".

Una delle possibili cause di questo ecoterrorismo psicologico trova senza dubbio le sue radici nel fatto che la tossicologia si è preoccupata molto nell'ultimo mezzo secolo di studiare gli effetti nocivi dei composti di sintesi, ma ha rivolto un'attenzione comparativamente molto moderata a quelli provocati dalle sostanze di origine naturale. Ciò è particolarmente vero nel settore della carcinogenesi ed è facile accertarlo scorrendo la lista dei composti esaminati dall'International Agency for Research on Cancer dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nelle sue 49 "Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans" pubblicate dal 1972 ad oggi ³. Va ascritto a Bruce Ames, il padre dei test di mutagenesi sui batteri, il merito di avere, per primo, categoricamente dichiarato che i cibi che consumiamo, ed in particolare molti vegetali, contengono una grande varietà di sostanze tossiche, mutagene^{4,5} le quali, insieme al fumo, costituiscono probabilmente la causa principale dello sviluppo di tumori, forse almeno in parte responsabili di altre patologie, ad esempio l'aterosclerosi, e dell'invecchiamento.

Il fatto che le piante contengano sostanze chimiche tossiche, talvolta anche in quantità rilevanti, e che parte di queste possano rappresentare un rischio cancerogeno per l'uomo non è affatto sorprendente. Spesso queste sostanze vengono sintetizzate come mezzo di difesa, sia verso le infezioni da batteri o da miceti, sia nei confronti degli insetti e di altri animali predatori. Molti dei veleni più potenti oggi conosciuti sono di origine vegetale. In buona parte essi sono noti da tempo in quanto i loro effetti acuti sono facilmente identificabili, ed i farmacologi hanno sempre

² "Carcinogeni di origine naturale". Relata Technica 1980, 25:7-23.

³ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 1972-1990, Vol. 1-49. IARC, Lyon, France.

⁴ Ames, B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. Science, 1983, 221: 1256-1264.

⁵ Ames, B.N. and Gold, L.S. Pesticides, risk, and applesauce. Science, 1989, 244:755-757.

dimostrato per questi veleni un estremo interesse, in quanto spesso esercitano a piccole dosi effetti terapeutici.

Morfina, atropina, scopolamina, eserina, ergometrina e digossina sono alcuni esempi di un lungo elenco. A differenza dell'attività cancerogena che per essere messa in evidenza richiede esperimenti di lunga durata (mesi o anni) ed estremamente costosi, gli effetti funzionali di questi principi attivi sono, almeno sommariamente, identificabili in pochi giorni.

Più recentemente, l'impiego dei test di cancerogenesi a breve termine, primo fra tutti quello di Ames che consente di valutare rapidamente se una sostanza è mutagena per i batteri, ha permesso di identificare molti composti potenzialmente cancerogeni fra i vegetali che compongono la nostra dieta; per alcuni di essi la capacità di produrre l'insorgenza di tumori è stata successivamente documentata da prove a lungo termine condotte nei roditori.

Alcuni esempi

Alcuni dei funghi commestibili contengono idrazine mutagene e cancerogene⁶. L'ergotina⁷, che è contenuta in ragione di 0.4 g/kg di peso fresco nell'*Agaricus bisporus* ed è presente in varie altre specie dello stesso fungo, non è di per sé cancerogena, ma un suo prodotto di idrolisi provoca nel topo lo sviluppo di tumori polmonari e dei vasi sanguiferi. La *Gyromitra esculenta* contiene diversi idrazoni, il più noto dei quali è la giromitrina (acetaldeide-N-metil-N-formilidrazone), presente nel fungo secco in concentrazione variabile da 0.5 a 3 g/kg. Essa provoca nel topo un aumento dell'incidenza dei tumori del polmone e dello stomaco, come pure di quelli del prepuzio e della ghiandola clitoridea.

Un suo metabolita, la N-metil-N-formilidrazina, causa sempre nell'Uomo la comparsa di tumori del fegato, della colecisti, del dotto biliare e del polmone. Un altro metabolita, la N-metilidrazina, è risultato cancerogeno nel criceto, specie in cui aumenta l'incidenza dei tumori del cieco e degli istiocitomi⁸.

Ortaggi e bevande

Numerosissimi vegetali - fra i quali, per citare solo i più comuni, la cipolla (*Allium cepa*), gli asparagi (*Asparagus officinalis*), l'indivia (*Cichorium endivia*), la lattuga (*Lactuca sativa*), la mela (*Pyrus malus*), la patata (*Solanum tuberosum*) e gli spinaci (*Spinacia oleracea*) - contengono quercetina, il più studiato dei flavonoidi.

L'interesse per la cancerogenicità di questi composti è stato suscitato dalla loro presenza come glucosidi in diverse bevande (tè, caffè, cacao, succhi di frutta, vino rosso, aceto e birra), e soprattutto dal fatto che sono contenuti in una felce, il *Pteridium aquilinum*, della quale è stata dimostrata la capacità di indurre tumori in diverse specie animali. Per contro, alcuni flavonoidi hanno dimostrato attività anticancerogena che è attribuibile sia alla loro natura di induttori di sistemi enzimatici detossificanti, sia all'inibizione della nitrosazione a cancerogeni di precursori contenenti gruppi aminici.

Altri vegetali commestibili

Almeno 27 agliconi di vari flavonoidi sono mutageni per la *Salmonella typhimurium*, e per uno di essi, la quercetina, i risultati di una prova condotta nel ratto forniscono una certa evidenza di attività tumorigena⁹. Un altro flavonoide ampiamente distribuito nei vegetali, molti dei quali commestibili, è il canferolo (kaempferol) o lutina. Anch'esso è mutageno, non solo nella *Salmonella*, ma anche nelle cellule di mammifero ed induce micronuclei negli eritrociti

⁶ Toth, B. Synthetic and naturally occurring hydrazines as possible cancer causative agents. *Cancer Res.*, 1975, 35:3693-3697.

⁷ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 31, Some Food Additives, Feed Additives and Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, 1983, pp. 63-69.

⁸ Ibidem, pp. 163-170.

⁹ Ibidem, pp. 33-35, 213-229.

policromatici del midollo osseo di topo; purtroppo, i dati disponibili non sono sufficienti a stabilire se esso sia cancerogeno negli animali di laboratorio ¹⁰.

Molti oli essenziali contengono safrolo; in particolare quello di sassofrasso (fino al 93%), ma in misura minore (1-10%) anche quelli di noce moscata, zenzero, cinnamomo, pepe nero ed anice. Negli stessi oli sono presenti quantità minori di isosafrolo e di metileugenolo. Sia il safrolo (3,4-metilendiossialilbenzene) che l'isosafrolo (1,2-metilendiossipropenilbenzene) producono l'insorgenza di tumori del fegato nel topo e nel ratto ¹¹.

La cicasina, un glucoside del metilazossimetanolo risultato cancerogeno in diverse specie animali ¹², è presente nei semi, nelle foglie e nelle radici delle *Cycadaceae* che hanno il loro habitat nelle regioni tropicali e subtropicali. Alcune popolazioni usano per l'alimentazione la farina ricavata dalle noci di queste piante, ed in certe zone si ottengono dalle stesse medicamenti di uso popolare. Sia la cicasina che il suo aglicone si sono dimostrati genotossici in diversi test, ed in grado di produrre lo sviluppo di tumori, in particolare del fegato, anche a dosi relativamente basse; nel ratto, ad esempio, è sufficiente la dieta con l'1-3% di farina di noci di *Cycadaceae* per provocare la comparsa di epatocarcinomi e/o di tumori renali in tutti gli animali trattati.

I rischi dell'erboristeria

Un gruppo particolarmente numeroso e diffuso di cancerogeni vegetali è costituito dagli alcaloidi della pirrolizidina ¹³. Essi sono presenti in centinaia di piante, specie in diverse varietà di Senecio, ma anche di crotalaria, di *Heliotropium*, di *Lappul*, di *Symphytum*, di *Petasites* e nella *Tussilago farfara*. Molte di queste piante che si trovano nelle erboristerie e vengono utilizzate a scopo medicamentoso, possono contaminare i cereali usati per l'alimentazione ed il miele, e sono impiegate per la preparazione di bevande od addirittura come cibo; estratti della *Tussilago farfara* entrano, o entravano, a far parte anche della composizione di alcuni shampoo e di prodotti per la pulizia della pelle. Fra i diversi alcaloidi pirrolizidinici che sono stati isolati ed identificati, i più noti sono la senkirina, l'idrossisenkirina, la seneficillina, l'isatidina, la jacobina, la lasiocarpina, la monocrotalina, la retrorsina, la riddellina, la petasitenina e la sinfitina ^{14,15}. Essi sono in genere mutageni, teratogeni ed epatotossici, e quest'ultimo effetto è stato messo in evidenza anche nell'uomo. Nel ratto sia alcuni alcaloidi puri, sia i prodotti di piante che li contengono si sono rivelati cancerogeni, soprattutto per il fegato dove vengono trasformati in metaboliti reattivi del pirrolo.

Il caso delle *Umbrelliferae*

I fichi e le piante del genere *Umbrelliferae* - come il sedano ed il prezzemolo - ed anche l'olio di bergamotto contengono furocumarine lineari, quali i derivati dello sporaleone, che attivati dalle radiazioni UV, da un lato provocano una rapida abbronzatura, ma dall'altro, sia direttamente, sia indirettamente producendo radicali liberi dell'ossigeno, danneggiano il DNA, e così facilitano l'insorgenza di neoplasie della cute. Una documentata critica delle norme che regolano l'uso dell'olio di bergamotto nei preparati abbronzanti è stata pubblicata nel 1981 da Ashwood-Smith e Polton ¹⁶. Essi hanno puntualizzato che l'effetto clastogeno del bergaptene (5-metossipsoralene), che costituisce il principio attivo melanogenico, è proporzionale al prodotto della sua concentra-

¹⁰ Ibidem, pp. 171-178.

¹¹ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 10. Some Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, 1976, pp. 231-244.

¹² Ibidem, pp. 121-138.

¹³ Kingsbury, J.M. Poisonous Plants of the United States and Canada. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1964.

¹⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 10, Some Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, 1976, pp. 263-342.

¹⁵ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 31, Some Food Additives, Feed additives and Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, 1983, pp. 207-212, 231-246.

¹⁶ Ashwood-Smith, M.J., Poulton, G.A. Inappropriate regulations governing the use of oil of bergamot in preparations. Mutat. Res., 1981, 85:389-390.

zione nei sopraddetti preparati, variabile da 12 a 50 ug/ml, per la dose di radiazioni UV; pertanto è un non senso porre dei limiti alla concentrazione di furocumarina, in quanto una bassa dose di questa associata ad una dose elevata di UV può produrre lo stesso grado di danno di una concentrazione più elevata associata ad un'irradiazione minore.

Veleni potentissimi

Da secoli è noto che le muffe danneggiano gli alimenti durante la loro conservazione e talvolta rendono necessaria la loro distruzione. Una sindrome tossica, l'ergotismo, provocata da un fungo, la *Claviceps purpurea*, che parassita la segale (*Secale cereale*) ed altre graminacee è tristemente nota sin dal Medio Evo. Ma è assai più recente la conoscenza del fatto che alcune micotossine sono dei potentissimi cancerogeni. Tra queste, si aggiudicano il primo posto, in quanto è ormai accertata la loro azione tumorigena nell'uomo, le aflatossine, prodotte da ceppi di miceti a distribuzione assai diffusa. Negli ultimi anni le indagini epidemiologiche¹⁷ hanno dimostrato una sicura relazione causale tra consumo di alimenti contaminati da aflatossina ed aumento dell'incidenza di carcinomi epatocellulari.

Queste indagini che riguardano non solo paesi in via di sviluppo, come l'Uganda, il Kenia, lo Swaziland, il Mozambico e la Cina, ma anche nazioni dell'occidente, quali il sud-est degli Stati Uniti, indicano che l'assunzione di poche decine di nanogrammi al giorno di queste micotossine è già sufficiente a determinare un aumento significativo del rischio di epatocarcinogenesi.

Un'altra micotossina, la ocratossina A¹⁸, prodotta da miceti dei generi *Aspergillus* e *Penicillium*, è stata riscontrata soprattutto nei cereali, ed è stata identificata nel sangue degli individui e degli animali che avevano consumato alimenti contaminati. Essa provoca una nefropatia tubulointerstiziale cronica, e nelle regioni come i Balcani in cui questa è più frequente si osserva un netto aumento dei tumori del sistema urinario¹⁹.

Tra i vari miceti che possono parassitare il riso, che in molte zone dell'Asia costituisce una quota importante dell'apporto alimentare, il più studiato è il *Penicillium islandicum*. Due delle micotossine prodotte da questo fungo, la ciclocolorina e la luteoskirina,²⁰ producono nel topo tumori benigni e maligni del fegato; sebbene non siano disponibili studi epidemiologici, si sospetta che esse possano contribuire all'elevata incidenza di carcinomi primari del fegato caratteristica delle popolazioni asiatiche.

Purtroppo, oltre la mancanza di studi epidemiologici, è spesso l'inadeguatezza delle prove di cancerogenesi nei roditori che impedisce per ora di stimare l'eventuale rischio per l'uomo di altre micotossine come ad esempio la patrilina, l'acido penicillico, la sterigmatocisteina ed il T2-tricotecene.

¹⁷ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Supplement 7, Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC, Lyon, France, 1987, pp. 83-87.

¹⁸ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 10, Some Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, 1976, pp. 191-197.

¹⁹ Dirheimer, G., Creppy, E.E. Mécanisme d'action de l'ochratoxine A, une mycotoxine néphrotoxique et cancérigène. Atti del Joint Meeting della Società Francese e Italiana di Tossicologia, Venezia, Novembre 1990, p. 31.

²⁰ International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 10, Some Naturally Occurring Substances. IARC, Lyon, France, pp. 139-144, 163-169.

I genotossici

Con i vegetali della dieta vengono introdotti nell'organismo numerosi chinoni, od i fenoli che ne sono i precursori. L'effetto genotossico dei chinoni^{21,22,23} può essere diretto, o dovuto alla loro trasformazione in radicali semichinonici capaci di reagire con il DNA e di dar luogo alla formazione tramite un ciclo redox di radicali liberi dell'ossigeno. Questi a loro volta innescano la perossidazione degli acidi grassi presenti nei lipidi delle biomembrane, processo che nella sua fase terminale genera numerose aldeidi - alcanali, alchenali, ed idrossialchenali - capaci di interferire con diversi sistemi enzimatici e di provocare mutazioni²⁴. Un'altra aldeide genotossica è il metilgliossale²⁵, contenuta in diversi cibi ed in particolare nel caffè, ma anche prodotta normalmente con meccanismi enzimatici e non-enzimatici nel nostro organismo.

Il caso del Gossypol

Una tossina cancerogena, il gossypol²⁶, è contenuta in ragione di circa l'1% nei semi di cotone dello 0.1% nell'olio non raffinato che si ricava dai medesimi.

Quest'olio viene usato per cucinare in alcuni paesi, ad esempio in Egitto, nonostante si sappia da tempo che il gossypol agisce come iniziatore e promotore di tumori cutanei nel topo, e come induttore di danni genetici nel ratto. Del resto, ciò non ha impedito che il gossypol venisse anche proposto e sperimentato come spermicida a basso costo. Allo scopo di ridurre il rischio è stata sviluppata una nuova varietà di cotone i cui semi presentano una minore quantità di gossypol, ma in questo caso il rimedio è risultato forse peggiore del male, in quanto i nuovi semi sono più suscettibili all'attacco dell'*Aspergillus flavus* che produce le aflatossine. Sempre l'olio di semi di cotone, come pure la carne ed il latte del bestiame alimentato con questi semi, contengono due acidi grassi a struttura ciclopropenoide, l'acido sterculico e l'acido malvalico, facilmente ossidabili a perossidi²⁷; forse è ascrivibile a questo meccanismo la gran varietà di effetti tossici che questi acidi esercitano, ad esempio quello cancerogeno osservato nella trota.

Vegetali e nitrosamine

In certi casi la relazione fra ingestione di vegetali ed aumento del rischio cancerogeno è più indiretta, ma probabilmente non meno pericolosa; può valere come esempio l'elevato apporto di nitrato che forniscono alcune verdure (sedano, lattuga, spinaci, etc.). Nell'organismo il nitrato viene in parte ridotto a nitrito, che nell'ambiente acido dello stomaco nitrosa molecole contenenti gruppi aminici od amidici trasformandole rispettivamente in nitrosamine e nitrosamidi²⁸. Questi nitrosoderivati sono generalmente genotossici e cancerogeni, ed un numero ormai rilevante di indagini epidemiologiche ha dimostrato che l'incidenza del cancro dell'esofago e dello stomaco è

²¹ Brown,J.P., Dietrich,P.S. Mutagenicity of anthraquinone and benzantrone derivatives in the Salmonella/microsome test: activation of anthraquinone glycosides by enzymic extracts of rat cecal bacteria. *Mutat.Res.*, 1979, 66:9-24.

²² Stich,H.F., Rosin,M.P., Wu,C.H., Powrie,W.D. A comparative genotoxicity study of chlorogenic acid (3-o-cafeoylquinic acid). *Mutat.Res.*, 1981, 90:201-212.

²³ Bosch,R., Friederich,U., Lutz,W.K., Brocker,E., Bachmann,M., Schlatter,Ch. Investigation on DNA binding in rat liver and in Salmonella and on: mutagenicity in the Ames test by emodin, a natural anthraquinone. *Mutat.Res.*, 1987, 188:161-168.

²⁴ Brambilla,G., Martelli,A., Cajelli,E., Canonero,R., Marinari,U.M. Lipid peroxidation products and carcinogenesis: preliminary evidence of n-alkanal genotoxicity. In "Eicosanoids, Lipid Peroxidation and Cancer", Nigam et al. (eds.), Springer-Verlag,Berlin, 1988, pp. 243-251.

²⁵ Cajelli,E., Canonero,R., Martelli,A., Brambilla,G. Methylglyoxal-induced mutation to 6-thioguanine resistance in V79 cells. *Mutat.Res.*, 1987, 190:47-50.

²⁶ Ames,B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, 1983, 221: 1256-1264.

²⁷ Ames,B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, 1983, 221: 1256-1264.

²⁸ Mirvish,S.S. Formation of N-nitroso compounds: chemistry, kinetics and in vivo occurrence. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 1975, 31:325-351.

più elevata nelle popolazioni la cui dieta è ricca di nitrato²⁹. In questo caso esiste un valido rimedio, la contemporanea assunzione di acido ascorbico che blocca le reazioni di nitrosazione.

Le mele

L'elenco delle sostanze cancerogene di origine vegetale che sono state riportate è lungi dall'essere completo, in quanto sono state incluse solo quelle per cui è indispensabile un'evidenza sperimentale e/o epidemiologica adeguata a formulare se non una stima almeno un giudizio di probabile rischio; d'altra parte esso è più che sufficiente per dimostrare che l'attuale visione del cancro come sottoprodotto della civiltà industriale deve essere profondamente riconsiderata. Ames e Gold hanno recentemente affrontato questo problema in una lettera pubblicata su *Science*³⁰, intervenendo nel vivace dibattito sulla necessità o meno di bandire l'uso dell'Alar, un regolatore della crescita che ritarda la maturazione delle mele e così impedisce che cadano anzitempo dall'albero o maturino troppo in fretta durante l'immagazzinamento. L'Alar in effetti si decompone ed uno dei prodotti che genera, l'UDMH, è cancerogeno, ma il pericolo che esso determini l'insorgenza di tumori è assai minore di quello derivante dal consumo di funghi contenenti idrazina cancerogena; più precisamente, è 59 volte più probabile che produca lo sviluppo di un cancro un fungo al giorno che non un bicchiere al giorno di succo di mele trattate con Alar.

I pesticidi

Considerando il problema più in generale, Ames e Gold affermano che il 99,99% dei "pesticidi" che ingeriamo ogni giorno sono di origine naturale; solo lo 0.01%, e cioè una quota 10.000 volte inferiore è rappresentata da composti di sintesi fabbricati dall'uomo. L'elenco dei cibi che contengono pesticidi naturali dimostratisi cancerogeni nei roditori è lunghissimo: mele, banane, basilico, cavolini di Bruxelles, broccoli, cavoli, cavolfiori, carote, funghi, mostarda, succo d'arancia, pesche, pepe, ananas, etc. Purtroppo le nostre conoscenze in proposito sono ancora molto limitate; basti pensare che nel succo di mele sono contenuti ben 137 composti naturali volatili e che solo 5 di essi, tre dei quali risultati tumorigeni, sono stati saggiati per la loro attività cancerogena. E' possibile che in futuro la situazione peggiori, in quanto gli sforzi degli agronomi di creare piante resistenti agli attacchi degli insetti si traduce spesso nella creazione di varietà che contengono una maggiore quantità di pesticidi naturali. Due casi sono esemplificativi: il primo riguarda una nuova patata resistente agli insetti che è stata ritirata dal mercato perché tossica a causa dell'elevata concentrazione di due teratogeni, la solanina e la caconina, normalmente presenti in questo tubero in dosi minime; il secondo si riferisce ad una nuova varietà di sedano, anch'esso resistente agli insetti, ma causa di dermatiti nei coltivatori in quanto molto più ricco del cancerogeno 8-metossipsoralene. A questo riguardo è naturale chiedersi quanto sia razionale la posizione delle varie Agenzie che continuano ad emanare norme sempre più restrittive per l'impiego dei pesticidi di sintesi ed ignorano completamente il pericolo dei pesticidi naturali. E' anche doveroso interrogarsi sull'opportunità di continuare a dedicare la stragrande maggioranza delle risorse disponibili allo studio della tossicità dei composti di sintesi, trascurando quella delle sostanze naturali.

Conclusione

In conclusione, è più saggio ispirarsi al concetto che la natura non è necessariamente benigna e che i cancerogeni presenti nella dieta - non solo quelli di origine vegetale considerati in questo testo, ma anche altri quali ad esempio quelli derivanti dalla pirolisi delle proteine che avviene durante la cottura - rappresentano la causa di una frazione difficilmente stimabile ma sicuramente rilevante delle neoplasie umane. E parlare solo di cancro è certo riduttivo, perché anche le malattie degenerative associate all'invecchiamento sono ritenute almeno in parte riconducibili ad un danno del DNA. Tuttavia, la natura ci fornisce anche un aiuto costituito da diverse piccole molecole presenti nella dieta ad attività antiossidante ed anticancerogena; la vitamina E che è la

²⁹ Bartsch,H., Montesano,R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis*, 1984, 5:1381-1393.

³⁰ Ames,B.N., Gold,L.S. Pesticides, risk, and applesauce. *Science*, 1989, 244:755-757.

principale difesa dei lipidi delle biomembrane dai radicali liberi, il beta-carotene, un'altra molecola che protegge i grassi dall'ossidazione, il selenio presente nel sito attivo della glutazione perossidasi essenziale per la distruzione del perossido d'idrogeno e degli idroperossidi lipidici, il glutazione uno dei più efficaci antimutageni, e l'acido ascorbico ad azione antiossidante e bloccante le reazioni di nitrosazione. E' verosimile che la diversa incidenza di neoplasie nelle varie aree geografiche sia da imputarsi non solo al grado di industrializzazione, allo stile di vita ed alla quantità di cancerogeni assunti con la dieta, ma anche ad un diverso contenuto nella medesima di sostanze capaci di agire come inibitori di una o più fasi del processo cancerogenetico.