

Broncopneumopatie e inquinamento atmosferico dei centri urbani

(Daniela Parola, Francesca De Maio, Dipartimento di Scienze cardiovascolari, Respiratorie e Morfologiche, Università degli Studi di Roma la Sapienza)

Abstract

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato le correlazioni esistenti tra l'inquinamento atmosferico da particolato ambientale e l'incremento di morbilità e mortalità per cause respiratorie. Le categorie a rischio maggiore sono rappresentate dagli adulti con bronchite cronica ostruttiva (BPCO) e dai bambini che soffrono di asma bronchiale. Il particolato fine è il principale responsabile di danno polmonare. I meccanismi attraverso i quali il particolato causa danno polmonare sono lo stress ossidativo, che innesca cascate enzimatiche culminanti con l'attivazione di geni che svolgono un ruolo di primo piano nella risposta infiammatoria e l'infiammazione attraverso l'up-regulation di alcuni mediatori proinfiammatori come citochine e chemochine. Il processo si manifesta con una iperespressione dei meccanismi dell'infiammazione per cui, nel paziente cronico (asma, BPCO), si verifica il perpetuarsi del processo flogistico, accentuandone sia la sintomatologia che i caratteri isto-patologici.

Tra i principali inquinanti dell'aria (monossido di carbonio (CO), biossido di zolfo (SO₂), piombo, benzene, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), biossido di azoto (NO₂) e ozono (O₃)) il particolato(PM) rappresenta il principale responsabile del danno polmonare (1). (Tabella 1)

Il PM costituito da una miscela di sostanze organiche e inorganiche, può essere suddiviso in particolato grossolano e particolato fine. Il limite tra i due è fissato per convenzione al diametro aerodinamico di 2,5 (PM_{2,5}). La deposizione delle particelle nell'apparato respiratorio umano dipende dalle dimensioni: le particelle più grossolane (10 µm) si depositano nelle alte vie aeree, le particelle più piccole (<2,5 µm) penetrano nelle vie aeree e nell'alveolo, ove si depositano. Non si conosce la soglia al di sotto della quale non vi siano effetti avversi alla salute.

Numerosi studi a breve termine e a lungo termine (2-7) hanno dimostrato un'associazione tra inquinamento da PM₁₀ morbilità e mortalità cardio-respiratoria.

Le patologie respiratorie più frequentemente collegate all'inquinamento atmosferico da PM sono l'asma bronchiale e la BPCO, entrambe malattie flogistiche croniche che si differenziano tra di loro per la cellularità prevalentemente interessata dalla flogosi (8).

Il PM_{2,5}, che è in grado di raggiungere le vie aeree distali, agisce soprattutto determinando danno respiratorio nei soggetti anziani, nei bambini e nei soggetti affetti da patologie cardiovascolari e respiratorie. L'esposizione al particolato determina un aumento della sintomatologia respiratoria, una riduzione del picco di flusso ed un incremento del consumo dei farmaci antiasmatici .

Molti studi (10-12) sono stati condotti in relazione al particolato incombusto dei motori Diesel (DEP), che è risultato cento volte maggiore rispetto a quello emesso dai motori a benzina. Le particelle che compongono il DEP hanno un diametro fra 0,1 e 0,2 µm e sono quindi in grado di penetrare nelle vie aeree distali. Il DEP presenta un nucleo centrale carbonioso (core) nel quale è presente un numero molto elevato di prodotti di combustione tra i cui idrocarburi aromatici e metalli. Gli idrocarburi aromatici svolgerebbero un ruolo adiuvante nella sintesi di Ig E nei soggetti atopici .

Studi in vitro hanno dimostrato che i macrofagi e le cellule epiteliali in seguito all'esposizione al DEP producevano livelli aumentati di ROS¹. E' evidente che lo stress ossidativo indotto

¹ I derivati dell'ossigeno (ROS), provocano danni cellulari che si manifestano sulle **proteine** che funzionano come **enzimi**, facendo perdere ad esse alcune loro proprietà o trasformandole in complessi inerti; sui **lipidi**, danneggiando le membrane di cui fanno parte o trasformandoli in **catalizzatori** che facilitano la formazione di ulteriori specie reattive dell'ossigeno; sul **DNA** e **RNA** dando luogo a errori nella loro replicazione. L'azione dei ROS è quella, comunque, di causare comunque invecchiamento o danni irreversibili alle cellule.

dall'aumento dei livelli del PM nell'aria ambiente gioca un ruolo importante negli effetti proinfiammatori e adiuvanti, ma induce anche crisi accessionali di asma indipendentemente dal loro effetto di sensibilizzazione allergica, per aumento dell'ipereattività.

Il DEP è in grado di indurre sia un danno epiteliale acuto che l'espressione dei geni coinvolti nel rimodellamento delle vie aeree e nella fibrogenesi.

Lo stress ossidativo avviene quando la produzione di ROS supera la protezione antiossidante² e provoca una risposta cellulare in tre livelli: induzione di antiossidanti e di enzimi di fase II metabolizzanti farmaci, inizio dell'infiammazione, attivazione della morte programmata cellulare (Apoptosi).

Il PM determina stress ossidativo tramite: generazione diretta dei ROS, metalli di transizione (ferro), alterazione della funzione dei mitocondri e dell'enzima NADPH ossidasi, attivazione di cellule infiammatorie (macrofagi e polimorfonucleati) capaci di generare ROS e specie reattive dell'azoto.

Il PM induce una risposta infiammatoria sistemica che porta ad una stimolazione del midollo osseo con conseguente produzione di mediatori da parte dei macrofagi alveolari quali IL-6, IL-1 β , GM-CSF e attraverso il rimodellamento dei geni regolanti l'infiammazione, l'apoptosi, la proliferazione e la trasformazione e differenziazione apertura dei pori mitocondriali, rilascio del citocromo C e induzione della morte cellulare programmata.

I principali target intracellulari del PM sono mitocondri che costituiscono una importante sorgente di produzione di ROS (14). La produzione di ROS è dovuta all'interferenza tra il trasferimento mitocondriale di elettroni e l'aumento della permeabilità dei pori della membrana mitocondriale da parte dei componenti pro-ossidativi del PM.

Studi recenti hanno mostrato che uno dei meccanismi attraverso il quale il PM induce l'espressione dei mediatori dell'infiammazione è la stimolazione del calcio³ intracellulare. L'aumento del calcio intracellulare dei macrofagi è, però, evidente solo in presenza di un altro stimolo di tipo proinfiammatorio, che fa rilasciare il calcio depositato nel reticolo endoplasmatico.

I meccanismi attraverso i quali il PM induce il rilascio del calcio sono due: l'inibizione delle ATP-asi tramite l'ossidazione di gruppi sulfidrilici o attraverso l'attacco ai siti di legame dell'ATP e la stimolazione dei recettori G sulla superficie cellulare con l'inizio delle cascate dei segnali intracellulari coinvolgenti l'inositolo 3 fosfato.

Conclusioni

Il particolato fine determina danno polmonare per stress ossidativo, infiammazione con conseguente riduzione della funzione polmonare.

Il meccanismo con cui PM₁₀ e PM_{2,5} sono capaci di indurre stress ossidativo sarebbe mediato dai metalli di transizione, derivati dalla combustione del carburante.

L'infiammazione è determinata da particelle ultrafini per up-regulation di alcuni mediatori proinfiammatori come citochine e chemochine.

Tra i componenti del PM le particelle primarie, specialmente quelle derivate dal traffico, sono considerate quelle più nocive. Queste particelle si formano dalla combustione del petrolio ed hanno dimensioni nel range dell'ultrafino, hanno una grande area per unità di massa sulla quale possono avvenire reazioni catalitiche e formarsi radicali liberi. La componente secondaria del PM è il risultato di reazioni chimiche coinvolgenti SO₂, NO_x, ammoniaca e luce solare.

² Molecole antiossidanti: superossido dismutasi (SOD) catalasi, glutatione perossidasi (GPx), glutatione riduttasi (GR) metallotionine (MT) e altre proteine leganti metalli (eme-ossigenasi, GSH); tra gli alimenti antiossidanti vit. C ed E.

³ Il calcio intracellulare è coinvolto sia nel controllo della risposta infiammatoria che nel controllo della trascrizione di geni come NF- κ B e fattori nucleari di attivazione delle cellule T.

Tabella 1. Principali Inquinanti Atmosferici Outdoor

INQUINANTE	EFFETTI BIOLOGICI
Biossido di zolfo	Irritante: Broncospasmo, edema, danno epiteliale e riduzione della CV e del FEV1
Biossido d'azoto	Ossidante: Edema polmonare, danno cellulare e riduzione del FEV1 e della CVF, alterazione dei meccanismi di difesa
Ozono	Ossidante-Irritante: Flogosi, broncospasmo,danno epiteliale e riduzione del FEV1 e della CVF, produzione di radicali liberi
Particolato	Ossidante-Irritante: Flogosi, allergia, broncospasmo

BIBLIOGRAFIA

1. Air Quality Guidelines-second edition 2000. World Organization. Regional Office for Europe Copenhagen
2. Evangelia Samoli,Joel Schwartz,Bogdan Wojtyniak,Giota Touloumi,Claudia Spix,Frank Balducci,Sylvia Medina, Giuseppe Rossi,Jordi Sunyer,Liuba Bacharova,Hugh Ross Anderson,Klea Katsouyanni.Shorts term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities:results from time series data from the APHEA project.Br Med J 314:1658-1663(1997).
3. Katsouyanni,K.,GTouloumi,E.Samoli,A.Gryparis,A.LeTertre,Y.Monopolis,G.Rossi,D.Zmirou,F.Ballester,A. Boumghar,H.R.Anderson,B.Wojtyniak,A.Paldy,R.Braunstein,J.Pekkanem,C.Schlinder,J.Schwartz2001Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality:results from 29 European cities within the APHEA2 project.Epidemiology 12(5):521-31
4. Italian MISA Group Meta-analysis of Italian studies on short-term effects of air pollution.Epidemiol Prev 2005, in progress. (MISA 2)
5. Dockery, D.W., Pope, C.A. III, Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G. Jr., and Speizer, F.E. An association between air pollution and mortality in Six U.S. cities. N. Engl. J. Med. 1993; 329:1753-1759
6. Raizenne M et al. Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environmental health perspectives*, 1996; 104: 506–514
7. Hoek G et al. The association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in a Dutch cohort study. *Lancet*, 2002;360: 1203–1209
8. Ning Li et all. Particulate pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM – induced adverse health effect. *Clinical Immunology* 2003; 109: 250 – 265.
9. Romagnani S. Matucci A. Rossi O. L'asma bronchiale. Dagli aspetti patogenetici alle applicazione diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione. Ed. SEE Firenze 2004
10. Ng D; Kokot N.. Et all. Macrophage activation by polycyclic aromatic hydrocarbons: evidence for the involvments of stress-activated protein kinases, AP-1 and antioxydante response element. *J. Immunol.* 1998; 161: 942-951.
11. S. Salvi, A. Blomberg, B. Rudell, F. Kelly, T. Sandstrom, S. Holgate, A. Frew; Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO- α production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 160. pp 550-557, 2000
12. N. Stenfors, C. Nordenhall, S. Salvi, A. Blomberg, F. Kelly, T. Sandstrom, S. Holgate, A. Frew Differant airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel Eur respir J 2004; 23 : 82- 86.
13. Juvin P, Fournier T, Grandsaigne M, Desmonts JM, Aubier M. Diesel particles increase phosphatidylcholine release through a NO pathway in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 May;282(5):L1075-81.
14. A Upadhyay D, Panduri V, Ghio A, Kamp DW. Particulate matter induces alveolar epithelial cell DNA damage and apoptosis: role of free radicals and the mitochondria. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Aug;29(2):180-7. Epub 2003 Feb 21.