

REVISTA ROMÂNĂ DE MEDICINA MUNCII

Publicație a Societății Române de Medicina Muncii

Volumul 63
Numărul 1-2, 2012



EDITURA UNIVERSITARĂ
București, 2012

Colecția MEDICINĂ

Redactor: Gheorghe Iovan
Tehnoredactor: Ameluța Vișan
Coperta: Dr. Marius Ieșan

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.)

ISSN 1220-6067

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/12206067

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2012
Editura Universitară
Director: Vasile Muscalu
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București
Tel.: 021 – 315.32.47 / 319.67.27
www.editurauniversitara.ro
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021-315.32.47 / 319.67.27 / 0744 EDITOR / 07217 CARTE
comenzi@editurauniversitara.ro
O.P. 15, C.P. 35, București
www.editurauniversitara.ro

CUPRINS

EDITORIAL <i>Marina Oțelea</i>	5
EXPERIENȚA PERSONALĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INTOXICAȚIEI CU METALE GRELE ȘI ÎN MONITORIZAREA POST EXPUNERE LA RADIAȚII IONIZANTE <i>Alexandru Dienes</i>	7
CONTRIBUȚIA EPIGENETICII LA STUDIUL EXPUNERII LA TOXICE PROFESIONALE <i>Marina Oțelea</i>	11
PATOLOGIA PROFESIONALĂ ÎN ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ: RISCURI, AFECȚIUNI ȘI PREVENȚIE <i>Ioan-Adrian Pânteș, Codrina-Petronela Pânteș, Agripina Rașcu</i>	27
ASPECTE SPECIFICE ALE MORBIDITĂȚII PROFESIONALE ÎN ROMÂNIA <i>Adriana Todea, Aurelia Ferencz</i>	40
PATOLOGIA RESPIRATORIE PROFESIONALĂ DIN JUDEȚUL MARAMUREȘ ÎN ULTIMII 40 DE ANI <i>Dorin Triff, Felix Marian</i>	48
ANALIZA ABSENTEISMULUI MEDICAL ÎN RÂNDUL LUCRĂTORILOR CA INSTRUMENT PENTRU PROMOVAREA SĂNĂȚĂȚII LA LOCUL DE MUNCĂ <i>Mihaela Stoia</i>	57
MEDICINA MUNCII ÎN RESTRUCTURARE. MODEL DE INTEROPERABILITATE PENTRU PROFESIONIȘTII DEDICAȚI SĂNĂȚĂȚII ÎN MUNCĂ (III) <i>Liliana Râpaș</i>	68
COMUNICAREA EFICIENTĂ ÎN PROMOVAREA SĂNĂȚĂȚII LA LOCUL DE MUNCĂ <i>Marina Oțelea</i>	80
MEDICINA MUNCII ÎN PARTENERIATE. THE BUCHAREST STATEMENT ON OCCUPATIONAL HEALTH IN THE SEE SUBREGION <i>Liliana Râpaș</i>	88
MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE	93
CALENDARUL DE EXAMENE ORGANIZATE DE MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII ÎN ANUL 2011 PENTRU MEDICI, MEDICI DENTIȘTI, FARMACIȘTI, BIOLOGI, BIOCHIMIȘTI ȘI CHIMIȘTI	95
CURSURI ANUL UNIVERSITAR 2011- 2012 UMF "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI DISCIPLINA MEDICINA MUNCII	96

EDITORIAL

Marina Oțelea

În acest număr al revistei noastre, articolul dr. Ioan Pântea, dr. Codrina Pântea și dr. Agripina Rașcu reia o problematică mereu actuală în medicina muncii; evaluarea riscurilor unui loc specific de muncă. Reevaluarea riscurilor este o activitate permanentă deoarece asistăm la o continuă modificare a procedurilor de lucru, a condiției de muncă în ansamblul ei și a echipamentelor de protecție. De asemenea cunoașterea noastră asupra impactului factorilor de risc asupra organismului evoluează și se perfecționează în timp.

Autorii analizează, din perspectiva riscurilor profesionale, departamentul de endoscopie digestivă. Deși abordările riscului profesional în sectorul sanitar publicate până în prezent menționează tangențial și riscurile asociate acestui departament, este unul din puținele articole dedicate în întregime acestei teme. Cunoașterea în profunzime a riscurilor personalului care practică endoscopie digestivă este cu atât mai necesară cu cât există particularități importante față de alte locuri de muncă din sectorul medical. Ne vom opri în continuare doar asupra diferențelor notabile, expunerea *in extenso* a riscurilor și a modalităților de protecție fiind tratată și argumentată pe larg în articolul propriu zis.

Departamentul de endoscopie digestivă nu este socotit printre cele cu riscul cel mai mare de transmitere a infecțiilor clasice la personalul medical (hepatita B și C, HIV); dar acest loc de muncă are un risc de transmitere infecțios specific: infecția cu *Helicobacter pylori*. Potențialul de transmitere este subliniat în diferite studii epidemiologice (1) și susținut de rata de prezență a anticorpilor anti-*Helicobacter pylori* mai mare în rândul acestui personal decât în populația generală. E posibil ca, datorită evoluției specifice a acestei infecții în care nu există o fază acută clinic simptomatică, un protocol de monitorizare post contaminare – așa cum există după contaminarea cu virusurile menționate mai sus – să fie mai greu de statuat și de implementat în mod constant. Acest lucru este însă de dorit în special în lumina recomandărilor recente ale European *Helicobacter Study Group* (2). În Consensul de la Maastricht din 2007 al acestui grup s-a concluzionat ca există suficiente evidențe pentru a formula o recomandare de nivel A pentru eradicarea *Helicobacter pylori* deoarece în acest fel se previne apariția leziunilor pre-neoplazice ale mucoasei gastrice (gastrita atrofică și metaplazia intestinală). Infecția cu *Helicobacter pylori* are avantajul ca poate fi eradicată sub tratament antibiotic. Dacă prin această intervenție micșoram riscul de leziuni pre-neoplazice în rândul personalului din serviciile de endoscopie digestivă, înseamnă că este necesară realizarea unui protocol de intervenție post contaminare. În acest fel s-ar putea ca această patologie profesională – nici un caz declarat în țara noastră în condițiile în care numărul de endoscopii digestive crește an de an – să nu mai fie ignorată, iar efectele nedorite ale infectării cu *Helicobacter pylori*, instalate la distanță în timp față de momentul contaminării, să diminue.

Expunerea la radiații are și ea diferențe semnificative față de expunerea din alte locuri de muncă cu specific medical. Îngrijorarea majoră a medicului de medicina muncii privește expunerea la radiații ionizante. Endoscopiștii sunt expuși la nivele relativ scăzute de radiații ionizante comparativ cu radiologii care au lucrat cu aparate clasice de radiologie, dar pot fi expuși la o intensitate a radiației luminoase la care puțini medici din alte specialități sunt expuși; autorii articolului citează chiar un caz de lezare severă a vederii la ochiul dominant, suprasolicitat și expus la o intensitate mare a radiației luminoase în timpul investigației. Deși în prezent riscul de acest tip este evitat prin utilizarea pe scară din ce în ce mai largă a monitoarelor, o anamneză atentă a modului în care este practică investigația poate să evidențieze și astfel de elemente de risc aparent neașteptat.

Patologia de suprasolicitare musculo-scheletală e relativ frecventă la personalul din sectorul medical; localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei lombare, datorată manipulării pacienților sau a menținerii poziției ortostatice perioade lungi de timp. În laboratorul de endoscopie, suprasolicitarea vizează multe zone: policele, umărul, mâna, musculatura membrului inferior și a coloanei lombare, mușchii regiunii gâtului. Având în vedere că endoscopia este o activitate ce necesită o manualitate deosebită, organizarea ergonomică a locului de muncă în acest departament este o condiție *sine qua non* a realizării unui act medical de calitate. De altfel, interesul manifestat pentru prevenție reiese foarte clar dintr-un studiu canadian care arată că peste 64% din endoscopiști sunt interesați să afle care ar fi posibilitățile de îmbunătățire a modalității de lucru care să le permită prevenirea durerilor musculo-scheletale generate de activitatea pe care o depun (3).

Lucrarea se încheie cu un tabel recapitulativ care sintetizează posibilele boli profesionale generate de activitatea într-un astfel de departament. Ca de altfel întreg articolul, și acest tabel reprezintă un element util în practica celor care supraveghează angajații din sectorul medical.

Bibliografie

1. Morris Brown L. *Helicobacter Pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission *Epidemiol Rev* (2000) 22(2): 283-297
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers E J, The European Helicobacter Study Group (EHSg) - Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report
3. O'Sullivan S, Bridge G, Ponich T. Musculoskeletal injuries among ERCP endoscopists in Canada., *Can J Gastroenterol*. 2002 Jun;16(6):369-74.

EXPERIENȚA PERSONALĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ÎN INTOXICAȚIA CU METALE GRELE ȘI POST EXPUNERE LA RADIAȚII IONIZANTE

PERSONAL EXPERIENCE IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF HEAVY METAL POISONING AND POST EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

Prof.univ.dr. Alexandru Dienes

Corespondența: Prof dr Dienes Alexandru, email: dsandor@rdslink.ro

Articol citat ca: Dienes A., Experiența personală în diagnosticul și tratamentul în intoxicația cu metale grele și post expunere la radiații ionizante, Revista Română de Medicina Muncii 2012; vol 63, nr. 1-2, pg. 7-10

Rezumat

Articolul redă fragmente din lucrarea „Date de referință din experiența mea profesională” prezentată de prof. Dienes la Congresul Societății Române de Medicina muncii din București. Elementele abordate sunt: expunerea olarilor și simptomele clinice asociate expunerii lor la plumb, expunerea accidentală la tetraetil de plumb, efectele clinice ale cromului hexavalent utilizat și în combinatele chimice din România perioadei comuniste, sau cele constatate în deceniul șase al secolului trecut la expușii la radiații din laboratoarele de cercetare. Importanța lucrării constă în prezentarea unor situații mai rar întâlnite în prezent, datorită expunerii mult mai bine controlate, dar care trebuie cunoscute de medicul de medicina muncii pentru a putea interveni precoce atunci când condițiile de protecție a muncii nu sunt respectate, când există expuneri artisanale, în ateliere personale sau în practicarea unor hobby-uri.

Abstract

The article depicts parts of the lecture „Insights from my professional experience” presented by prof. Dienes at the Congres of the Romanian Society of Occupational Medicine in Bucharest. The main topics are: exposure and clinical symptoms to lead in potteries, acute symptoms following accidental exposure to lead tetraethyle, the clinical effects of exposure to hexavalent chrome utilized in the chemical factories of the communist era in Romania or post exposure to the ionizing radiations in research units. The topics are very important as they present situations rarely seen today in the clinical practice; however, an occupational physiscian should be aware of them in order to act rapidly when labour protection is not respected, in small workshops or in practicing hobbies.

Cuvinte cheie: intoxicația cu plumb, intoxicația cu crom, radiații ionizante

Key words: lead posoning, chrome poisoning, ionizing radiation

Am ales specialitatea de medicina muncii, - atunci cu denumirea „igiena muncii și boli profesionale” – la terminarea Facultății de medicină generală - în mod deliberat după ce am consultat doi profesori universitari cu experiență.

De atunci au trecut 60 de ani, cu foarte multe evenimente pe care le retrăiesc și acum frecvent și la care mă gândesc cu satisfacție.

Medicina muncii este o disciplină medicală bine definită și independentă chiar dacă are diferite denumiri: „occupational health, occupational diseases, medicine du travail, arbeitsmedizin, medicina del lavoro”, etc., independentă ca formă de organizare, și care are un singur scop, acela de a asigura sănătatea și păstrarea capacității de muncă a omului activ precum și asigurarea profilaxiei stărilor patologice care pot să apară în urma desfășurării activității profesionale. Medicina muncii este specialitatea pe care nu putem să o învățăm complet, nu o putem cunoaște perfect niciodată, și asta pentru că riscurile legate de activitatea omului se schimbă mereu, apar în fiecare zi, altele iar acțiunea lor asupra organismului nu este totdeauna superpozabilă cu rezultatele obținute în experiențele pe animale.

În decursul istoriei prima mențiune despre medicina muncii aparține italianului Bernardino Ramazzini în anul 1700, în cartea sa *“De Morbis Artificum Diatriba”* apărută la Padova.

Practic medicina ocupațională a existat chiar cu mult înainte de descrierea lui Ramazzini. Încă din Egiptul antic (deci de peste 5000 de ani) avem mărturii despre o activitate de prevenție bine organizată: construcția piramidelor nu a fost realizată de sclavi sau prizonieri, ci de muncitori organizați, pregătiți pentru această activitate, cărora li s-a asigurat alimentație bogată în energie, condiții de odihnă în timpul pauzelor. Toate acestea au fost documentate de către copistul faraonului, hieroglifile fiind descifrate de Champollion în jurul anilor 1822.

Activitatea medicului specialist de medicina muncii este multilaterală, necesită cunoașterea precisă a factorilor nocivi care apar în timpul desfășurării activității, lucru ce pare că nu va fi complet posibil niciodată, chiar cu o experiență îndelungată.

Una dintre activitățile practice ale medicului de medicina muncii constă în acordarea aptitudinii. După examinarea clinică și paraclinică cu aparatură modernă, pare un lucru foarte simplu. Dar, fiecare dintre noi știe că nu este un lucru simplu și că o decizie implică multă responsabilitate.

În depășirea amintirilor mă voi referi la momente dificile și pline de învățăminte din activitatea mea profesională.

În activitatea de tratare a intoxicațiilor am învățat mult și am avut multe satisfacții.

Voi relata întâmplări legate de intoxicația cu plumb. În comuna Corund, în apropierea orașului Târgu-Mureș, a activat și activează și în prezent o comunitate cu peste 400 de meșteri olari. Olăritul se desfășoară în casele de locuit, iar la smălțuirea pieselor de lut se folosește soluție cu conținut de plumb care este arsă în cuptorul aflat în apropierea casei și prin urmare toată familia este expusă la compuși de plumb. Pe de altă parte se știe că plumbul hidrosolubil se transformă în plumb insolubil la circa 950°C, temperatură care nu este asigurată însă în toate cuptoarele, astfel că piesele care nu sunt arse peste această temperatură reprezintă o sursă de intoxicație atunci când sunt folosite la pregătirea de varză umplută sau dacă se bea lapte dintr-o asemenea oală.

Practic olăritul se învață din copilărie, deci putem aprecia că numărul de persoane expuse la plumb este mare având în vedere că în fiecare familie există 4-5 persoane. Deci circa 1500 de persoane, au reprezentat un lot excepțional pe care mi-am dezvoltat experiența. Am putut învăța simptomatologia intoxicației cu plumb anorganic în toate fazele bolii, la toate vârstele, la durate diferite de expunere. În privința activității plumbului asupra organismului am ajuns la concluzia că atingerea sistemului nervos are importanță primordială și că simptomatologia depinde pe lângă condițiile de mediu profesional și de zestre imunologică a celor expuși.

Forma cea mai importantă și interesantă din punct de vedere medical a fost encefalopatia. Ea apare de obicei brusc, după consum de alcool în exces, stări de suprasolicitare, sau la gravide după exces de oboasă. Foarte interesant a fost visul povestit de un pacient după revenire, „participase la consfătuirea copacilor bătrâni și a stâncilor, la care oamenii, erau condamnați pentru distrugerea mediului înconjurător”.

Deosebit de interesante și impresionante au fost intoxicațiile accidentale cu plumb organic, (în fiecare caz tetraetilul de plumb a fost utilizat ilegal). Aceste cazuri au fost caracterizate de o agresivitate inimaginabilă, tentativă de ucidere și de suicid, dezorientare în spațiu și timp. Visele pacienților povestite după revenire ne duc cu gândul la tablourile medievale despre omul ajuns în infern ale lui Bruegel sau Hieronymus Bosch.

O concluzie foarte importantă în toate cazurile de encefalopatie – dacă intervenim în timp util – este posibilă o restabilire a funcției normale a sistemului nervos, în majoritatea cazurilor fără complicații ulterioare. Simptomele dispar în paralel cu neutralizarea plumbului. În această privință am avut discuții cu colegii mei neurologi și internști care au susținut că în majoritatea cazurilor de encefalopatie indiferent de cauză rămân sechele importante. La un simpozion cu teme neurologice la Sovata am prezentat un lot de persoane sănătoase din Corund care fuseseră confirmați în antecedente cu encefalopatie de către colegi neurologi.

O amintire sumbră a rămas problema cromului hexavalent, care este cancerigen confirmat și care produce cancer pulmonar. Ceea ce este caracteristic, este faptul că micronodulul cancerigen se însoțește de cele mai multe ori de o pneumonie perifocală care mărește imaginea radiologică. Sub tratament antibiotic și antiinflamator, imaginea de pneumonie dispare relativ rapid ceea ce poate să provoace o eroare diagnostică, deoarece după dispariția radiologică a pneumoniei, cu o întârziere de 2 – 3 luni apare evident nodulul cancerigen veritabil. O altă problemă importantă este faptul că boala apare în jurul vârstei de 50 de ani, când muncitorii expuși la crom hexavalent sunt pensionați și sunt scoși din supraveghere. Pacienții chiar simptomatici nu se prezintă de obicei la medic sau se prezintă cu întârziere. Și astfel dispar, unul după altul foștii muncitori din combinatele în care au lucrat cu crom hexavalent după cum se spune în comunele din jurul Combinatului Chimic: „a dispărut pentru că nu a mai avut zile...”. Trebuie menționat că în țările din Europa de Vest fabricile de sinteză a cromului hexavalent sunt interzise.

O concluzie importantă a practicii mele profesionale este că *o cunoaștere precisă a literaturii și a rezultatelor experiențelor are o valoare indubitabilă în tratamentul bolilor profesionale.*

O altă amintire interesantă se leagă de activitatea mea de la Academia de Medicina Muncii din Berlinul de Vest unde am primit la un moment dat ca sarcină de serviciu efectuarea controlului medical al cercetătorilor fizicieni și chimiști expuși la

radiații ionizante. Deși nu exista o metodă obiectivă de identificare a simptomelor precoce, am pornit de la ceea ce se publicase. Se știa din 1906 că *sensibilitatea morfologică* a celulelor este diferită, cea mai sensibilă fiind celula limfatică și cea mai puțin sensibilă fiind celula nervoasă și celula osoasă. În 1959 informațiile au fost completate și s-a dovedit că și *sensibilitatea funcțională* a celulelor diferă, cele mai sensibile fiind celulele sistemului vegetativ. Pornind de la aceste informații, la controlul medical efectuat între patru ochi, chiar și fără prezența asistentei, am căutat simptomele precoce ale sistemului nervos vegetativ: tendință la ceartă, agresivitate, labilitate emoțională, tulburări ale funcțiilor sexuale, etc. Este adevărat că în cazul acestui control, sinceritatea a avut o importanță deosebită. Rezultatele obținute de mine au fost foarte apreciate de Academie.

Cu privire la tratamentul pacienților, la începutul carierei mele medicale, un coleg cu experiență m-a sfătuit să încerc tratamentul chiar în situații care par fără rezultat, cu un prognostic fără speranțe. În acest sens, viața a confirmat: am reușit să reabilitez pacienți cu intoxicații grave cu benzen cu 7.000 de trombocite, și am putut prelungi viața silicoticilor.

În activitatea de diagnosticare și tratare a bolilor profesionale, cele mai mari probleme mi le-au creat substanțele chimice, în special cele sintetizate care au apărut și care apar mereu. Un exemplu este așa-zisul diluant. Aici putem aminti că tricloretilenul folosit ca diluant la curățirea textilelor, sau ca narcotic ieftin produce nevrită, cel mai afectat fiind nervul olfactiv.

EVALUAREA MEDICINII MUNCII ÎN ȚARA NOASTRĂ

După mai mult de șase decenii de activitate în domeniul medicinei muncii și după ce am activat o perioadă îndelungată în domeniul medicinei muncii în Republica Federală Germania, mai precis la Academia de Medicina Muncii din Berlinul de Vest, după ce am vizitat unitățile de profil din Franța, Italia, fosta Uniune Sovietică, fosta Republică Democrată Germană, Austria, Elveția, Republica Africa de Sud, Ungaria, fosta Cehoslovacia, Bulgaria, etc. mă simt obligat să fac o evaluare a medicinei muncii în țara noastră. După părerea mea, organizarea medicinei muncii în țara noastră este superioară acestora, și este considerată foarte bună. Avem clinici de medicina muncii, cabinete de medicina muncii cu posibilități de evaluare a aptitudinii, cu posibilități de diagnostic și tratament, cu specialiști bine pregătiți. Disciplina este obligatorie la facultatea de medicină.

Avem sarcina importantă de a menține acest nivel și în viitor, cu cadre medicale bine pregătite, să ne facem auziți, simțiți pentru că productivitatea depinde de sănătatea oamenilor, promovată de personalul care activează în unitățile de medicina muncii.

CONTRIBUȚIA EPIGENETICII LA STUDIUL EXPUNERII LA SUBSTANȚE TOXICE PROFESIONALE

CONTRIBUTION OF EPIGENETICS TO THE STUDY OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO TOXIC CHEMICALS

Marina Oțelea¹

¹Universitatea Politehnică București, Splaiul Independenței 313 București

Corespondența: Marina Oțelea, str. Em.Porumbaru, 65, București email: marina_otelea07@yahoo.com

Articol citat ca: Marina Oțelea: Contribuția epigeneticii la studiul expunerii la substanțe toxice profesionale, Revista Română de Medicina Muncii 2012, vol. 63, nr. 1-2, pg. 11-26

Rezumat

Articolul dorește să fie o introducere în epigenetică pentru specialiștii din domeniul medicinei muncii. Epigenetica își găsește aplicabilitate în medicina muncii atât în înțelegerea mecanismului de acțiune al toxicelor profesionale, cât și al acțiunii alergenilor profesionali asupra subiectului expus și respectiv sensibilizat la alergenul profesional. După ce prezintă pe scurt principalele mecanisme studiate de epigenetică, articolul sintetizează principalele studii referitoare la modificările epigenetice secundare expunerii la metale, solvenți organici, compuși clorurați, nanoparticule, compuși policiclici aromatici și xeno-estrogenici, care au fost publicate până în prezent.

Abstract

The article is an introduction to epigenetics for occupational health specialists. Epigenetics has been of interest for the occupational medicine specialty for identifying the specific mechanism of human response to toxicological and allergological occupational exposure in our medical field. After a brief presentation of the main molecular mechanisms studied by epigenetics, the article summarizes the main studies published up to now related to epigenetic modifications after exposure to metals, organic solvents, chlorine compounds, nanoparticles, aromatic polycyclic compounds and xeno-estrogens.

Cuvinte cheie: *epigenetica, toxicologie profesională*

Key words: *epigenetics, occupational toxicology*

Introducere

Funcționalitatea genomului uman este o rezultată a modului în care e alcătuit - gene, sisteme de reglare ale acestora, aranjare conformațională dinamică a moleculei de ADN - precum și a influențelor externe care produc modificări directe sau indirecte asupra oricăror din aceste structuri.

Țin de domeniul geneticii modificările secvențelor de ADN; sunt modificări în general stabile, care afectează clona celulară în întregimea ei (sau produsul de concepție, dacă apar la gameți). Țin de epigenetică, deasemenea conform Human genome glossary al National Human Genome Research Institute, "modificările ereditare datorate activării sau

dezactivării genelor fără ca acestea să presupună o modificare a secvenței de ADN din organism”[2].

Modificările epigenetice pot fi clonale sau pot afecta numai un grup de celule diferențiate, care exprimă un același receptor; sunt frecvent reversibile și sunt sensibile la factori externi celulei, cum sunt hormonii, toxicele, alergenii. Dacă, în mod normal, secvențele de ADN (studiate de genetică) nu se modifică în timp, modificările epigeneticii urmează cursul ciclului de viață celular și sunt dependente de mediul extern [12]. Este motivul principal pentru care ele reprezintă un interes deosebit pentru medicii de medicina muncii: epigenetica poate fi explicația mecanismelor moleculare ale patologiei profesionale, iar unele modificări epigenetice pot deveni biomarkeri intermediari specifici. Deși în prezent aceste investigații țin mai ales de domeniul cercetării, este posibil ca în următorii ani ele să devină relevante pentru stabilirea sau monitorizarea expunerii, pentru identificarea efectului biologic sau pentru diagnostic.

Noțiuni generale de epigenetică. Sinteza proteinelor presupune, ca etape majore, (1)transcrierea ADN-ul în nucleosomi, (2)migrarea ARNm în citoplasmă, (3)translația în reticulului endoplasmatic și mitocondrii și (4)fenomenele post translație [3]. Din acest lanț de evenimente, principalele procese studiate de epigenetică sunt (a)modificările post-translaționale ale histonelor, (b)metilarea ADN-ului, (c)împrinting-ul și funcționalitatea ARN-ul noncodant. Pentru a fi înțelese mai bine, aceste procese vor fi prezentate mai jos în contextul evenimentelor celulare post transcriere.

În interfază, ADN-ul este legat de proteine (histone) formând cu acestea nucleozomi care se structurează – prin legăturile histonei H1 inter nucleozomi și prin ADN-ul de legătură (“linker DNA”) – în fibrile de cromatină. Nucleozomii sunt astfel alcătuiți din particula miez (core) care conține un centru octameric de histone, înfășurat de 146-166 perechi de baze (pb) de ADN.

Histonele (H) sunt proteine; în alcătuirea unui nucleozom intră 2 dimeri proteici, H2A și, respectiv H2B și 2 proteine (H3 și H4). Citirea informației genetice necesare transcrierii, se realizează la nivelul zonelor de eucromatină, zone în care structura de cromatină este mai laxă. Aceste zone cuprind domeniile funcționale flancate de insulatori care mențin structura de eucromatina –copiabilă –prevenind astfel fenomenul de cross talk și locusul de control care stimulează exprimarea genelor din domeniul funcțional. Laxitatea sau condensarea cromatinei e dependentă de legăturile histone-ADN (în cea mai mare măsură legături de hidrogen și interacțiuni electrostatice, dar fără specificitate legată de secvența ADN-ului) și de modificările pozițiilor (remodelarea) nucleosomilor. Cromatina este o structură dinamică, reglată de numeroase proteine funcționale și de micro ARN.

Structura chimică finală (modificările postranslaționale) a histonelor este extrem de importantă. Cele mai multe modificări au loc la nivelul capătului N-terminal al histonelor care protruzionează înafara învelișului ADN-ului aparținând nucleosomului respectiv, permițând reacții chimice precum acetilarea, metilarea, fosforilarea, glicozilarea, etc.

Acetilarea histonelor se produce prin transferul unui grup acetil de la acetil-coenzima A la lizină; neutralizarea lizinei scade afinitatea histonelor față de ADN și crește posibilitatea de transcriere (4). O parte din proteinele cu rol de activare a transcrierii cum sunt SRC-1, sau p300/CBP au ca funcție principală tocmai acetilarea histonelor. Acetilarea histonelor contribuie și la desfacerea parțială, reversibilă a lanțurilor de ADN din nucleozomi având ca efect derularea nucleozomilor; deveniți astfel mai puțin denși, nucleozomii sunt accesibili factorilor de inițiere și ARN polimerazelor [5].

Dimpotrivă, fenomenul de dezacetilare duce la “amuțirea” genomului (silencing genome) prin compactarea cromatinei.

Se vorbește de un adevărat "cod histonic" ce constă în modificările uneia sau mai multor histone la un capăt sau la mai multe, prin acetilare, fosforilare, ubicvinare, metilare, etc. Aceste modificări contribuie la statusul de exprimare al cromatinei [19] pentru că toate formele de legare a histonelor cu radicali chimici modifică conformația și, prin aceasta, gradul de laxitate al cromatinei. Mai mult decât atât, metilarea ADN-ului favorizează dezacetilarea histonelor din vecinătate deoarece proteinele care leagă grupări metil (proteine represoare ale transcripției) recrutează și deacetilaze ale histonelor. De aceea, se consideră în prezent că cele două mecanisme de reducere a exprimării genice nu se exclud, ci se potențează.

Fenomenele postranlaționale ale histonelor au fost studiate în special în fiziopatologia procesului de malignizare:

Metilarea lizinei din poziția 27 a H3 este realizată de polycomb represive complex 2 (un complex proteic cu rol represiv asupra unor gene implicate în patogenia neoplazică). Unitatea catalitică a acestui complex enzimatic este EZH2 (enhancer of Zest homolog 2) care asigură activitatea proprie și de transfer a grupărilor metil, care duce la condensarea cromatinei și pierderea unor funcții de reglare celulară. Expresia în exces a EZH2 este întâlnită în neoplazii cu diferite localizări (sân, prostată, vezică urinară, colon, uter, etc) și pentru unele dintre aceste cancere este asociată cu un prognostic sever.

Metilarea ADN-ului participă la menținerea compactării cromatinei. În mod normal până la 10% din conținutul total în cytosină al ADN-ului este metilat. Metilarea cytosinei îndeplinește două funcții biologice principale fiind de două tipuri: primul tip este denumit metilare de menținere, denumită astfel deoarece se menține după replicare o aceeași structură de grupări ADN în moleculele fiice; este o formă de metilare importantă în mitoză sau meioză. Al doilea tip de metilare este metilarea de novo care schimbă structura inițială a moleculei de ADN prin adăugarea de noi structuri metil. Au fost identificate 3 enzime cu rol de ADN-metil transferază (Dnmt): Dnmt1 (responsabilă mai ales de metilarea de menținere), Dnmt2 (cu rol în răspunsul la stresul oxidativ [7] și Dnmt3a și Dnmt3b (responsabile pentru demetilarea de novo în afară și, respectiv, în interiorul zonei centromerului).

Insulele CpG sunt secvențe scurte de ADN bogate în dinucleotide CpG; se găsesc în zonele reglatoare 5' din aproximativ jumătate din genele umane "housekeeping"; în genele țesut specifice se găsesc fie la capătul 5', fie la cel 3'. Frecvența lor este mult mai mare în regiunile promoter (70% din regiunile promoter au insule CpG); cele mai multe insule din regiunea promoter rămân hipometilate, permițând astfel exprimarea genelor. 56% din genele umane au ca promotori insulele CpG [15].

Atât hipo, cât și hipermetilarea sunt fenomene care pot avea un impact negativ asupra funcției celulare; în general, se acceptă faptul că hipermetilarea duce la reducerea până la amuțirea totală a transcripției; hipermetilarea contribuie la formarea heterocromatinei și este implicată în apărarea genomului de agresiunea transposomilor [15]. Când ADN-ul este metilat, histonele din vecinătate sunt dezacetilate, ducând la un efect de potențare asupra aranjării cromatinei.

Metilarea ADN-ului contribuie la dezvoltarea embrionară, imprinting, inactivarea cromozomului X și menținerea stabilității cromozomiale. În procesul de dezvoltare a embrionului uman, metilarea este un proces normal, programat să evolueze în timp după un anumit pattern [11]. Edwards și Meyers [39] descriu următorul model de evoluție a procesului metilare-demetilare în cursul gameto și embriogenezei; în fazele inițiale de formare a embrionului este demetat genomul de origine paternă, iar cel de origine maternă este hipermetilat de novo; apoi cel de origine maternă este hipometilat. Pe măsură ce oul ajunge în faza de blastocist are loc un proces de hipo metilare globală a

ADN-ului, iar după implantare și începerea organogenezei fenomenele de metilare-demetilare sunt foarte dinamice, ajustându-se continuu; această "ajustare" programată variază în funcție de specie, de tip de țesut, de mediul intrauterin și de status-ul nutrițional al mamei. El depinde și de contactul mamei cu anumite toxice (fenomen întâlnit în special pentru xeno-estrogeni, dar nu numai). Fenomenul de ajustarea a patternului de metilare continuă în mod normal și după naștere deoarece ele sunt implicate în diferențierea și/sau menținerea diferențierii tisulare. Dacă genele housekeeping (cele exprimate în toate celulele organismului pentru a asigura funcțiile de bază, comune tuturor celulelor) au insule CpG non metilate, genele specifice de țesut sunt nemetilate doar în acele țesuturi în care se găsesc în vecinătatea unor gene care se exprimă în mod specific în acel tip particular de țesut; în alte țesuturi, în care nu e nevoie de exprimarea funcției respective, insulele CpG sunt hipermetilate. Odată cu înaintarea în vârstă a individului, patternului de metilare în diferite țesuturi se modifică.

În patologice, hipometilarea este asociată cu o stare de instabilitate genetică, în care controlul expresiei este redus; acest proces apare în etapele inițiale ale transformării maligne. În neoplazii, hipometilarea globală se asociază cu hipermetilarea unor regiuni (în special a insulelor CpG de reglare a unor gene cum ar fi *p53*, *p15*, *p16*, E-cadherin, *vhl*, și *hmlh1*), ce induce "tăcerea" (silencing) genelor supresoare a creșterii tumorale [10]; în acest mod se ajunge, în final, la pierderea funcției de reglare a creșterii celulare [13, 14] (Hneck LR!). Secvențe CpG metilate aberant au fost detectate în serul și în țesuturile pacienților cu cancer colorectal, pulmonar, hepatic și de prostată.

Pe măsură ce fenomenul de metilare este mai bine cunoscut, iar tehnicile de investigare a lui devin mai performante, sunt din ce în ce mai multe cercetări care evaluează influența factorilor din mediu (de la expunerea pre-natală, la expunerea profesională sau de mediu de viață), a factorilor toxici sau alergici la individul respectiv; o parte din rezultate vor fi prezentate mai jos.

Fenomenul de imprinting este o consecință a metilării ADN-ului și a acțiunii ARN noncodant. Sunt puține lucruri absolut certe despre rolul imprinting-ului; ceea ce însă se știe este că pierderea imprinting-ului apare în neoplazii precum și în sindromul Beckwith-Wiedemann, sindromul Prater Willi, sindromul Angelman, osteodistrofia ereditară Albright, pseudoparatiroidismul tip Ia și tip Ib, diabetul zaharat neonatal tranzitor[58]. Inactivarea unuia din cei doi cromozomi X la femei duce la apariția unui cromozom foarte compactat, corpusculul Barr. Unele gene însă de pe cromozomul Barr, care există și pe cromozomul Y continuă însă să fie exprimate, ca și cum ar fi reprimare doar cele care ar dubla exprimarea genelor aparținând strict cromozomilor X.

ARN-uri non codante

Deși funcția principală a ARN-ului a fost considerată multă vreme cea de codificare a informației transcrise din ADN pentru sinteza aminoacizilor și proteinelor, (98%) din moleculele de ARN sunt ARN-uri non codante; pentru domeniul epigenetic sunt importante ARN-urile mici. Acestea sunt implicate în mecanismele de reglare celulară cum ar fi translația, splicing-ul și reglarea genică. Sunt peste 700 de ARN-uri mici identificate până în prezent, care reglează peste 30% din genele umane[18]. Câteva din funcțiile principale îndeplinite de ARN-urile mici sunt următoarele:

micro ARN-ul este alcătuit din 22-24 nucleotide; prin asociere cu o proteină, formează complexul de silencing indus de ARN = *RNA-induced silencing complex* RISC [14, 16]; acest complex se leagă de ARNm și îi împiedică translația.

siARN-ul (short interfering ARN) se leagă de porțiunile ARN pe care le marchează, permițând astfel recunoașterea lor de către endonucleaze care distrug fragmentele rămase de ARNm.

snoARN (small nucleolar ARN) modifică ARN-ul ribozomal prin facilitarea clivajului precursorului ARN-ului ribosomal în unitățile funcționale ale ARN ribosomal și realizează modificări la capetele subunităților ARN ribosomal.

snARN (small nuclear ARN) face parte din spliceosom. Splicing-ul ARNm este procesul prin care se îndepărtează intronii copiați din ADN și este mediat de un spliceosom format din 5 tipuri de mi ARN și peste 50 de proteine [6]. siARN-ul contribuie și la amuțirea unor gene activate de transgene, ARN microinjectat, virusuri, transposomi [14].

Rolul micro ARN-urilor a fost studiat în patogenia cancerului, a bolii Alzheimer, a unor patologii autoimune; datorită faptului că ei pot fi dozați și în sânge, nu doar în țesuturi, reprezentând un candidat de biomarker pentru toate aceste patologii. De exemplu, *miR-9* a fost găsit în multe neoplazii ca un biomarker al capacității de metastazare a celulei canceroase, el fiind implicat în reglarea căii apoptotice dependente de p53-ARF[53].

Implicațiile epigeneticii în medicina muncii vizează mai multe clase de compuși și de efecte biologice, atât toxice [20] cât și alergice. De asemenea, epigenetica va fi în viitor implicată din ce în ce mai mult în evaluarea riscului.

Acest articol se va ocupa doar de compușii toxici. Din rațiuni practice, am sistematizat modificările epigenetice induse la expunere la toxicele din mediul extern în următoarele categorii, deși au fost constatate similitudini ale mecanismelor moleculare nu numai în interiorul aceleiași clase, cât și între aceste clase:

- a. Metale
- b. Solvenți organici
- c. Compuși clorurați
- d. Nanoparticule
- e. Compuși policiclici aromatici
- f. Xeno-estrogenici

Pentru fiecare din aceste toxice, discuția se va axa pe efectele cronice ale expunerii, fie că este vorba de expunere a unei populații, fie că este vorba de una indusă în condiții de laborator (pe animale sau în culturi celulare). Excepție face expunerea la particulele din aerului atmosferic, unde expunerea recentă (ultimele zile) este foarte importantă, dar la care se ia în considerare și efectul cumulativ în timp.

Metalele. Metalele sunt o categorie variată de toxice, care au ca specificitate faptul că nu sunt nici create nici distruse de organismul uman [21]. Deși aparent există efecte comune (multe metale au efect cancerigen sau acționează prin activarea radicalilor liberi, de exemplu) mecanismul lor de acțiune și căile metabolice interferate sunt diferite. De exemplu: arsenul, cromul hexavalent, cadmiul, nichelul sunt incluse de IARC (International Agency for Research of Cancer) în aceeași grupă 1 a carcinogenilor [22]; totuși modificările epigenetice pe care le produc sunt diferite.

Arsenul (As) are efecte neurotoxice, hepatotoxice, vasculare (acrocianoza, sindrom Raynaud), tegumentare; la nivelul tegumentelor, plămânului, tractului urinar și ficatului are efect cancerigen. În organismul uman, As este metabolizat în monometil și dimetil As [21], proces ce necesită un donor metil comun cu al DnmT, S-adenosyl-methionina [19, 20]; această competiție de substrat explică, după unii autori, hipometilarea globală a ADN-ului și transformarea malignă indusă de As. La persoanele expuse, modificările observate au arătat o hipometilare a ADN-ului leucocitar influențată de deficitul de folat, și hyperhomocysteinemie; aceștia au reprezentat de altfel și factorii de risc pentru

aparitia leziunilor cutanate [54 ,55]. Zonele de hipermetilare, cum sunt cele ale promoterilor pentru p53 și pl6, sugerează căile prin care are loc transformarea malignă.

Marsit și colab [56] au constatat pe culturi de limfoblaste umane o creștere globală a exprimării mi-ARN-ului după contactul cu arseniat de sodiu; această exprimare în exces a fost reversibilă după sistarea expunerii și suplimentarea de folat. Bazându-se pe acest experiment, autorii susțin ipoteza că formarea de miARN este reversibilă și că doar expunerea pe o perioadă îndelungată duce la apariția modificărilor neoplazice, rezultat concordant și cu al altor cercetări [18].

Este foarte probabil ca, în cazul expunerii la arsen, efectul cancerigen să însumeze procese genomice și epigenetice; un studiu efectuat de Stuckle și colab. evidențiază un profil genic alterat printr-o expresie genică diferențială a celulelor expuse cronic la As față de cele non expuse în primul rând în ceea ce privește organizarea celulară, cât și ciclul celular, morfologia și moartea celulară; se evidențiază și o alterare a funcției mitocondriale și a semnalului PPAR α/δ , cu afectarea catabolizării valinei, leucinei și izoleucinei, precum și a metabolismului propionatului și a piruvatului. Toate procesele de transport de electroni mitocondriale au fost amplificate (up regulated) [17]. Totodată a fost identificată o rețea de gene (signalling hub genes) din care 11 erau up regulated și 8 down regulated, protooncogene fiind considerate genele EGFR, ILIA1, IL15, FGF2, JUN, NRG1, PTEN, TNFSF10. 6 din cele 20 de gene exprimate diferențial au fost asociate cu histonele H1, H3 și H4. Alte modificări la nivelul histonelor semnalate în expunerea cronică la As au fost alterarea metilării H3, acetilarea și fosforilarea [18].

Cadmiul (Cd) este un metal cu toxicitate pulmonară (inducând o bronho-pneumopatie cronică obstructivă), renală (insuficiență tubulară cu evoluție spre insuficiență renală cronică), osoasă (osteomalacie cu osteoporoză) și cardiovasculară (hipertensiune arterială). Cadmiul a fost implicat în etiologia ocupațională a unor cancere pulmonare, de prostată, renale, hepatice, ale sistemului hematopetic, ale vezicii urinare, pancreasului și gastrice [19], mecanismele sugerate fiind activarea genică aberantă, modificările semnalelor intracelulare, suprimarea apoptozei, anomalii ale adeziunii celulare mediate de E-cadherina și alterarea reparării ADN.

Studii recente au arătat că într-o primă etapă asistăm la o hipometilare a genomului datorată inhibării Dnmt, dar că, dacă expunerea se prelungeste, apare o hipermetilare globală, o creștere a Dnmt 3b prin exprimarea în exces a genei care o codifică, combinată cu o hipermetilare a genelor care suprimă creșterea tumorală (*RASSF1A* și *p16*) [19] și o inhibare a metilării protooncogenelor; implicarea protocongenelor *c-fos*, *c-myc* and *c-jun* [24] a fost confirmată și alte studii.

Modificările epigenetice nu explică în întregime mecanismul de acțiune al cadmiului ca oncogen: inducerea radicalilor de oxigen liberi, a modificărilor genice directe sunt de asemenea invocate. Efectul variabil constatat în privința metilării, chiar dacă respectă modelul clasic de oncogeneză, rămâne încă un subiect deschis cercetării.

Cromul hexavalent este cunoscut în special ca un carcinogen al tractului respirator dar o creștere a riscului a fost constatată și pentru cancerele de tub digestiv [21]; cromul produce ulceratii și perforatii ale mucoaselor sau tegumentelor cu care vine în contact și are un marcat potențial de hipersensibilizare atât la nivel cutanat cât și la nivel respirator.

Modificările epigenetice au încercat să explice efectul său cancerigen și se manifestă la mai multe nivele: interferarea codului histonelor a fost pusă în evidență mai des decât

În cazul altor metale; de exemplu a fost identificat complexul deacetilază histona-dimetil transferază 1 în zona de promotor a genei Cyp1A1 ce codifică o enzimă membră a familiei citocromului P450, implicată în metabolismul compușilor policiclici aromatici. Prin inhibarea exprimării Cyp1A1 se facilitează formarea de legături covalente benzo(a)piren diol epoxide-ADN, [25] numite BPDE-ADN-adducts și evidențiate prin tehnici Elisa. În culturi de celule expuse la crom s-a constatat o creștere a nivelului histonelor di și trimetilate (H3 la lizina 9 și lizina 4) în zona promotorului genei *MLH1* a cărei expresie este "amuțită". Gena *MLH1* este o genă supresoare tumorală, care în acest fel nu mai se poate exprima [26]. O altă genă tumour supressor este gena *p16*; proteina produsă de aceasta inhibă *Cdk4*, o subunitate catalitică a complexului proteinkinază implicat în progresia ciclului celular din faza G1. În neoplaziile pulmonare, Kondo și colab [27] au demonstrat că funcționalitatea acestei gene este modificată prin mai multe mecanisme: deleție, mutație sau metilarea insulei CpG a promoter-ului ei. În neoplaziile pulmonare ale celor expuși la crom o perioadă mai lungă de 15 ani, procesul dominant de înlăturare a genei *p16* este cel de metilare. Un fenomen asemănător a fost constatat și în neoplaziile induse de azbest, plutoniu sau de fumat.

Metilmercurul este un neurotoxic bine cunoscut, afectând atât sistemul nervos central, cât și pe cel periferic. Expunerea fetală duce la modificări neuronale; metil mercurul se leagă de acizii nucleici prin legături sulfhidril modificând prin aceasta structura secundară a ADN-ului și deci sinteza ARNm [21]. Expunerea la metil mercur induce modificări epigenetice care suprimă sinteza de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), o proteină cu rol de factor de creștere a celulei nervoase, implicată în patogenia mai multor afecțiuni neurologice dar și psihiatrice cum ar fi depresia, boala Alzheimer și adicțiile. BDNF acționează prin activarea a doi receptori [28]: receptorul pentru p75 neurotrofin, activat de întreaga familie a neurotrofinelor și receptorul B tropomyosin-related kinazei (TrkB)[28]; activarea TrkB duce la activarea a 3 căi metabolice: cea a proteinkinazei cu efect de diferențiere neuronală și creștere, a fosfoinositid-kinazei care permite supraviețuirea celulară și a fosfolipazei γ cu rol în neurotransmitere. Gena BDNF are 50 de exoni și promotori independenți, CpG distincte care pot fi metilate, inhibând astfel transcrierea.

Modificări epigenetice sunt descrise și la nivelul histonelor unde sunt mediate de histon metiltransferaze sau acetilaze și la nivelul ADN-ului (metilare nicotin adenin dinucleotid mediată). Experimental s-a demonstrat că metilmercurul induce supresia BDNF prin mecanism epigenetic în hipocamp[20].

Metilmercurul reprezintă un exemplu al implicării mecanismului de metilare în alte boli decât neoplaziile, și anume în patologia neuro-psihică.

Nichelul este un carcinogen al tractului respirator (cel puțin în contextul expunerii profesionale) dar are și acțiune alergizantă, ducând la dermite de sensibilizare sau la astm bronșic. Nichelul acționează prin inducerea metilării de novo a ADN-ului (hipermetilarea promoterului genei *p16*) sau prin modificarea histonelor (scăderea acetilării, creșterea metilării și a ubicvinării)[20]. Un presupus mecanism de acțiune este substituția Mg în lanțurile fosfat ale lanțului de ADN, care face să crească condensarea cromatinei, încorporând gene tumor supressor sau favorizându-le metilarea. O altă explicație (29) este aceea că heterocromatina, fiind situată la suprafață față de eucromatină, este prima structura întâlnită de toxine, unele dintre ele, printre care și nichelul, fixându-se la acest nivel și modificându-le configurația[19].

Solvenții organici

O categorie și mai diversă decât cea a metalelor, solvenții organici au ca ținte principale sistemul nervos, măduva osoasă hematogenă, ficatul și rinichiul. De obicei expunerea profesională (dar și cea ambientală) este mixtă, la un amestec de solvenți. Deoarece pentru scopul articolului nostru și pentru că cercetarea epigenetică este relativ recentă și nu a abordat încă domeniul interrelaționării, prezentarea va face referire la expunerea separată la acești compuși.

Benzenul. Benzenul este un alt cancerigen cunoscut (clasa I, IARC) în special în malignitățile măduvei hematoformatoare; în aceste neoplazii sunt descrise modificări epigenetice ce apar cu frecvență mare, cum sunt metilarea ADN-ului. Modificări asemănătoare [30], evidențiate prin teste de identificare a metilării secvențelor repetitive de tip Alu/ LINE1, sau metilarea promoter-ului p15, au fost găsite și la cei expuși la nivele mici de benzen, ceea ce ar permite ca acest test să reprezinte un nou biomarker (corespondent al terminologiei clasice din literatura clasică de medicina muncii de indicator de efect biologic). Faptul că aceste modificări au apărut la expuneri la concentrații relativ mici – la personalul care lucrează în benzinării - le fac cu atât mai importante ca teste potențiale de monitorizare biologică. Metilarea promoter-ului p15 a fost găsită la valori de două ori mai ridicate decât la non expuși; este o modificare relativ specifică pentru leucemia acută mielocitară și efectul ei se regăsește în alterarea proliferării celulare. Autorii nu pot exclude însă expunerea la alți contaminanți ai poluării atmosferice cum ar fi microparticulele, compușii policiclici aromatici, CO, SO₂, NO₂, toluen, xilen.

Într-un demers de evaluare sistemică a efectelor expunerii la benzen, Zhang și colab.[31] au evidențiat 4 gene ca potențiali biomarkeri ai expunerii la benzen CXCL16, ZNF331, JUN și PF4 și, prin metode de proteomică, 2 chemokine derivate din plachete (platelet factor 4 și connective tissue activating peptide – CTAPIII); ambele sunt reduse în corelație proporțională cu expunerea. Au fost identificate și modificări epigenomice: alterări ale metilării CpG cu scăderea metilării RUNX3 (o genă tumor supressor cu expresie modificată și în sindroame mieloproliferative), creșterea metilării MSH3 (gena implicată în menținerea integrității genomului =DNA mismatch repair system) și Sema 3C - o proteină implicată în geneza tumorală prin reglarea procesului de dezvoltare celulară. In vitro, diferențe au fost găsite în ambele sensuri: hipermetilări pentru IL12 și hipometilare pentru RNX1T1 și MAGE1, aceasta din urmă confirmată și la subiecți expuși. Se constată de asemenea, un upregulation pentru 4 miARN la expuși față de non expuși, asemănător celui întâlnit în leucemia promielocitară indusă de benzen.

Compușii clorurați

Tricloretilena, acidul dicloro-acetic, acidul tricloracetic, cloroformul fac parte din categoria solvenților organici, dar prezintă o serie de particularități și de diferențe față de majoritatea acestora. Sunt compuși hepato și nefrotoxici, incluși în grupa IARC 2A (*probably carcinogenic to humans*); mecanismul lor de acțiune implică activarea PPAR. Hipometilarea ADN a fost descrisă experimental, pe șoareci, încă din 1999 [33], cu facilitarea exprimării unor protooncogene (*c-jun* and *c-myc*,) activarea transcripției și scurtarea parcurgerii ciclului celular, efect contracarat de administrarea de metionina [32]. E posibil ca aceste carcinogene să interacționeze cu disponibilitatea pentru SAM (S-adenosylmethionine), disponibilitate restabilită de administrarea de metionină. O încercare de a utiliza ca test de efect biologic hipometilarea culturii de celule limfoblastoide umane (TK6) publicată de Tabish și colab [34] a arătat un rezultat pozitiv pentru mai multe toxice (benzen, hidroquinonă, stiren) dar și pentru compuși clorurați (clorura de carbon și tricloretilena) dacă în cultura de celule se adăunează enzimele hepatice necesare fazei I de metabolizare a toxicului. Aceste enzime sunt implicate în căile stress-ului oxidativ reactiv care modifică raportul SAM/SAH (S-adenosylhomocysteine).

Insecticide și pesticide cu remanență în mediu

Sunt câteva sute de astfel de compuși, iar expunerea este de cele mai multe ori la amestecuri de substanțe, ca și în cazul solvenților. Cei mai mulți compuși din această categorie (poluanți organici persistenti = POP= persistent organic pollutants) sunt substanțe clorurate și de aceea, i-am inclus în acest grup. Cei mai des întâlniți în practică sunt DDT-ul (dichlorodiphenyl-trichlorethane), clordan-ul, bifenilii policlorurați. Caracteristica lor comună este stabilitatea deosebită în mediul extern, fiind foarte puțin degradate în timp; în interiorul organismului uman, sunt depozitate în țesutul adipos, de unde sunt eliberate în sânge, circulând legate de lipoproteine spre organele țintă. Principalele lor efecte cronice sunt neurotoxicitatea, reducerea fertilității, efectele teratogene, obezitatea și diabetul de tip II [35]. O asociere cu hipometilarea globală a fost găsită atât în populațiile expuse la concentrații relativ mari [36], cât și în cele expuse la concentrații mici [35]. POP se elimină și prin laptele matern, ceea ce a creat suspiciuni privind implicarea lor în evoluția produsului de concepție sau a nou născutului. Experimental, șoarecii expuși neonatal la o doză unică de difenil esterii polibromați (PBDEs) au prezentat modificări neurotoxice – reducerea plasticității sinaptice și a potențării de lungă durată a sinapselor hipocampului, iar expunerea persistentă a dus la întârzierea în creștere și a performanței motorii și comportamentului social [37]. Aceste modificări au fost însoțite de hipometilare globală, cu scăderea nivelurilor de Dnmt3a.

Nu toate încercările de substituție a unor insecticide reduc riscul: de exemplu, expunerea la methoxiclor (1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane), un substitut pentru DDT-ul, sau la un fungicid folosit în viticultură cu remanență relativ scurtă (doar de câteva luni), vinclozolinul 3-(3,5-dichlorophenyl)-5-methyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione) în perioada embrionară tardivă, a fost urmată de apariția de modificări gonadice și ale fertilității la prima generație (creșterea apoptozei spermatozoizilor și reducerea mobilității) transmisibilă pe cale paternă la cel puțin 4 generații ulterioare, modificări epigenetice (alterarea metilării, atât hipo cât și hiper a 25 de secvențe de ADN)[46].

Nanoparticule au devenit un subiect de interes în ultimii ani, pe de o parte, pentru că sunt din ce în ce mai folosite în diferite industrii și, pe de altă parte, de când au fost constatate efectele microparticulelor ce poluează aerul atmosferic asupra sistemului cardio-vascular și respirator. Atât în expunerea profesională (uzina de oțeluri speciale), cât și în cea urbană la particule cu diametrul <0.1μm, o perioadă lungă de timp a dus la o hipometilare a genomului. Este de menționat faptul că hipometilarea apare nu numai în cancer, ci a fost descrisă și în boli cardiovasculare și ar putea reprezenta un indicator precoce de efect biologic subclinic.

Compuși policiclici aromatici (PAH)

PAH-ul este unul din cei mai studiați cancerigeni datorită în mare măsură prezenței sale în compușii fumului de țigară. Sunt destul de multe studii epidemiologice care au asociat și o componentă de epigenetică, explicând prin aceste modificări rolul lui în oncogeneză.

Astfel, pe o cohortă de gravide care și-au monitorizat expunerea la PAH în timpul sarcinii s-a găsit o corelație între nivelul de expunere și gradul de metilare a ADN-ului în sângele din cordonul ombilical precum și a nivelului de ADN-adduct [38]. Mai mult decât atât, autorii au constatat că aceste modificări persistă în celulele sanguine și la vârsta de 3 ani a copiilor, ceea ce confirmă că este vorba de caracteristici epigenetice, transmisibile și stabile pe liniile celulare afectate. Este de așteptat ca fetus-ului să fie foarte susceptibil la influența compușilor care pot afecta patternul de metilare deoarece această etapă în dezvoltarea individului este una în care se petrec în mod normal foarte multe modificări ale patternului de metilare.

Un alt studiu efectuat pe muncitori care lucrează în industria metalurgică [41] (în secția de furnale), al căror nivel de PAH a fost monitorizat, a evidențiat o hipermetilare globală precum și a genei citokinei IL6, semnificativă statistic, față de cazurile control și o hipometilare a genelor tumor supressor p53 și a HIC1. Aceste două gene sunt implicate în inducerea apoptozei celulelor cu ADN- modificat, și activarea lor este concordantă cu efectul mutagen al PAH; hipermetilarea genei IL 6 este de asemenea relevantă, pentru că această citokină contribuie la formarea și menținerea activă a metilării promoter-ului p53 prin intermediul activării DNMT1. Este interesant că acești autori au identificat o corelație a modificărilor epigenetice identificate cu testul micronucleilor și a anti- B[a]PDE-DNA adduct, teste care ar putea fi propuse ca teste de monitorizare a expunerii. Fiind însă vorba de un studiu efectuat pe furnaliști, implicare unor metale nu poate fi exclusă, iar nivelul acestora nu a fost măsurat.

Un alt studiu efectuat pe pompieri [42], de asemenea expuși la PAH, a examinat gradul de metilare a promoter-ilor pentru 4 gene: glutathione S-transferase pi-1 (*GSTP1*), interferon- γ (*IFN- γ*), *RAD21 homolog* (*Schizosaccharomyces pombe*), și *dual specificity phosphatase 22* (*DUSP22*) în celulele sanguine, gene a căror metilare fusese demonstrată în expunerea ambientală (poluare din trafic) sau la fumători. Doar *DUSP22* a fost în mod semnificativ hipometilată, corelată cu vechimea expunerii și necorelată cu vârsta expușilor. Asocierea a fost confirmată experimental pe culturi de celule expuse la concentrații progresive de benzo(a) piren, metabolitul PAH.

Gena *DUSP22* este transcrisă în 2 componente: un transcript de 30 kb care se regăsește în majoritatea țesuturilor organismului și una scurtă de 1.3kb ce se exprimă doar în testicule și ficat. Producția *DUSP22* crește activitatea protein kinazelor activate mitogenic (MAPKs) enzime care induc proliferarea celulară secundară stimulilor stresori din mediu și pe cea a kinazelor de adeziune focală (focal adhesion kinase = FAK), enzime cu rol în migrarea celulară [43].

În acest moment capacitatea predictivă a acestor modificări pentru apariția unor neoplazii la cei expuși necesită date suplimentare, dar rămâne o ipoteză deschisă cercetării.

Xeno-estrogeni

Dintre "endocrine disrupting chemicals", compuși existenți în mediul înconjurător care au efect hormone-like, cei mai studiați sunt cei cu efecte asemănătoare estrogenilor, denumiți xeno-estrogenii. Este deja un lucru confirmat că aceștia au efect atât asupra organismului adult, cât și asupra fătului. Cele mai intens investigate substanțe sunt dietilstilbestrolul și bisfenolul, de multe ori studiate împreună sau în paralel datorită efectelor lor similare.

Xenoestrogenii sunt compuși chimici foarte răspândiți, chiar ubicvitari în contextul vieții moderne: există în atmosfera poluată de emisiile de gaze și fumuri din vehicule, în fumul de țigară, în industria chimică, în carnea afumată, în cenușa vulcanică, în fumul pădurilor arse sau a incendiilor, în recipientele de plastic pentru lapte, apă, în produse cosmetice. Unele substanțe descrise mai sus (DDT, bifenil policlorinat, cadmiul, nichel, crom) interferează cu estrogenii fie în sensul mimării acțiunii lor, fie în metabolismul sau competiția de receptori, și, din această perspectivă pot fi încadrați și în această categorie.

Expunerea ambientală la xeno-estrogeni a fost asociată cu modificări ale tractului genital însoțite sau nu de alterarea fertilității și cu apariția mai multor tipuri de cancer, cum ar fi cele ale sistemului de reproducere (uterin, de sân, de prostată, testicular, etc) dar și a altor tipuri de tumori solide: tumori cerebrale, plămân, pancreas, rinichi [49]. Deși numai în etiopatogenia cancerului la sân sunt implicate peste 160 de xeno-estrogeni [49], în acest articol vom face referire doar la cele care reprezintă deja o referință pentru această clasă de substanțe.