

# Indici di Causalità nelle Malattie di Sospetta Origine Ambientale: Ruolo della Ricerca Tossicologica

L. Manzo

Università degli Studi di Pavia, Scuola Universitaria Superiore (IUSS), IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri

Gran parte delle malattie legate all'ambiente ha genesi multifattoriale e ciò rende difficile stabilire la causa in specifiche situazioni d'interesse clinico, medico-legale o di salute pubblica.

La verifica del nesso causale si collega a volte con problematiche legate all'intossicazione acuta ma più spesso ha rilevanza nelle sospette reazioni alla terapia farmacologica e, soprattutto, nei casi collegati con esposizioni croniche a basse dosi o in particolari situazioni, dove l'origine del danno non è desumibile dai gradienti biologici e dal rapporto dose-risposta (ipersensibilità individuale, esposizioni multiple, sindromi idiosincrasiche, ecc.).

Il tema della causalità interessa le più svariate discipline (epidemiologia, tossicologia, medicina del lavoro, medicina legale, scienze giuridiche, ecc.) ed ha approcci metodologici e profili normativi assai diversi da un settore all'altro. Nei casi riguardanti la medicina ambientale e occupazionale, l'analisi del nesso di causa viene in genere condotta mediante valutazione dei dati epidemiologici e tossicologici e verifica della loro concordanza. L'evidenza epidemiologica è considerata spesso determinante, in quanto proviene da osservazioni fatte direttamente nell'uomo. L'epidemiologia comporta però ampie incertezze se non è supportata da dati di esposizione e se l'ipotizzata associazione causa-effetto è 'debole'. Molte volte, gli studi epidemiologici descrivono scostamenti di piccola entità (variazioni di pochi punti percentuali dal controllo) di cui è difficile valutare il significato se l'indagine ha riguardato campioni di numerosità limitata. Ancora più problematica è l'applicazione del metodo epidemiologico per la verifica della causalità in situazioni che chiamano in causa fattori di rischio nuovi o emergenti.

La ricerca tossicologica è tradizionalmente orientata più al risk assessment che agli studi di causalità delle malattie di possibile origine chimica. Ciò secondo alcuni dipende da molteplici fattori, ad esempio, la speciale vocazione alla ricerca biologica di laboratorio, il ricorso comune a metodologie che richiedono estrapolazioni all'uomo e utilizzano dosi assai alte rispetto a quelle dei normali scenari di esposizione, la carenza di specialisti medici tossicologi, ecc. Promettenti sviluppi in quest'area potrebbero venire dall'uso di marker capaci di identificare in tempo reale un'ampia gamma di agenti ambientali (es. nanosensori) e dare informazioni sufficientemente precise su dosi assorbite (monitoraggio di sostanze o metaboliti nei liquidi biologici), dose interna (es. complessi macromolecolari, presenza di fibre o particelle), effetti subclinici e clinici (indicatori biochimici, imaging). Grazie alla sua robusta base scientifica, la ricerca tossicologica potrebbe dare un apporto notevole agli studi sulla causalità. In tal senso, studi mirati in ottica di problem solving potrebbero offrire indicazioni importanti su aspetti critici quali plausibilità biologica, efficienza causale, gradienti dose-risposta e tempo-risposta, peso delle evidenze e dell'incertezza, specificità di meccanismi/ effetti, concordanza dei dati e potenza d'azione della noxa che si sospetta essere causa di malattia.

H-O. Adami et al., *Toxicol Sci*, 122: 223, 2011.

J.S. Kaufman, C. Poole, *Annu Rev Public Health*, 21: 101, 2000.