

# Benzopirene e fumo di tabacco

## Benzopyrene and tobacco smoke

Enrico Gattavecchia, Laurel McClure, Kamal Chaouachi, Maurizio Carano, Vincenzo Zagà

### Riassunto

Il benzo[ $\alpha$ ]pirene, fra tutti i benzopireni, è l'idrocarburo policiclico (PAH) più pericoloso che si forma per pirosintesi durante la combustione di sostanze solide. Le temperature ottimali per la formazione dei PAH vanno da 660 a 740 °C, mentre quella ottimale per la pirosintesi del benzo(a)pirene è di 710 °C che ritroviamo anche nel fumo di sigaretta la cui massima temperatura di combustione è fra gli 880 e i 900 °C. Molteplici variabili influenzano la formazione di PAH nel fumo di tabacco: la frequenza e la durata delle aspirate, il tipo di tabacco, il contenuto di umidità del tabacco, il tipo di permeabilità della carta della sigaretta. Nel fumo di sigaretta sono stati identificati oltre 150 differenti PAH che costituiscono le componenti più pericolose del cosiddetto "catrame". Riguardo al benzo(a)pirene (BaP), i suoi valori nel mainstream variano da 8 ng/sigaretta a 122,5 ng/sigaretta, con una media attorno ai 30 ng/sigaretta. La concentrazione di BaP nel sidestream è più alta (circa 130 ng/sigaretta) rispetto al mainstream.

Il PaP lo ritroviamo oltre che nel fumo di sigaretta anche in quello di narghilè (shisha, hookah). In questo la produzione di PAH avviene per combustione oltre che del tabacco, anche di quella del carbone utilizzato e altri materiali solidi edulcoranti come mela etc.

La principale fonte di BaP, come per il CO, nel narghilè è data in gran parte dalla combustione del carbone. Il benzo(a)pirene è uno dei numerosi cancerogeni presenti nel fumo di tabacco individuati come certi per l'uomo dallo IARC (International Agency for Research on Cancer). Il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio per tumore polmonare e, fra i vari cancerogeni individuati, il BaP è il principale agente cancerogeno. Il principale meccanismo di formazione tumorale imputabile ai BaP avviene attraverso l'induzione di mutazioni di tipo G in T del gene p53. Non è stabilito un livello minimo di rischio del benzopirene (carcinogeno di Gruppo 1 IARC) nel fumo di tabacco. La cancerogenesi del BaP è potenziata in maniera sinergica dagli altri cancerogeni presenti nel fumo di tabacco, fra cui il Polonio-210. ■

**Parole chiave:** benzo(a)pirene, fumo di tabacco, narghilè, tumore polmonare.

### Summary

Among all others polycyclic aromatic hydrocarbon [PAH] compounds, benzo(a)pyrene is the most dangerous deriving from solid substances combustion. Optimal temperature range for the formation of PAH is between 660 and 740 °C, while the ideal for the formation of benzo(a)pyrene is 710 °C which is within the range of combustion temperatures for cigarette smoke (up to 900°C).

Many variables influence the formation of PAH in tobacco smoke: the frequency and duration of inhaling, tobacco blend, humidity content in the tobacco, permeability properties of the paper used to make the cigarettes. Within cigarette smoke more than 150 PAH have been identified which constitute the most dangerous components of the so called "bitumen".

Regarding benzo(a)pyrene (BaP), its mainstream intake values vary between 8 ng per cigarette up to 122,5 ng per cigarette with an average of around 30 ng/cigarette. BaP side stream concentration is even higher and reaches 130 ng per cigarette. BaP is also found in narghilè smoke (shisha and hookah). In this case PAH are produced, besides tobacco combustion, by the combustion of coal and other materials used as sweeteners (apples and others).

The main source of BaP (as well as source of carbon monoxide) is the combustion of coal for the narghilè. Benzo(a)pyrene is one of the numerous chemicals identified as tumoral by the IARC (International Agency for Research on Cancer). Tobacco smoke is the most dominant risk factor for lung cancer and among all the cancer initiating chemicals BaP is the main one. The main mechanism for cancer formation connected to BaP goes through G in T type genetic mutations induced in gene p53.

A minimum risk level for benzo(a)pyrene (which is a Group I tumoral agent according to IARC) has not been set in tobacco smoke but its action is boosted also by other tumoral chemicals such as Polonium-210, already present in tobacco smoke. ■

**Keywords:** benzo(a)pyrene, tobacco smoking, narghilè, cancer lung.

**Enrico Gattavecchia** ([enrico.gattavecchia@unibo.it](mailto:enrico.gattavecchia@unibo.it))  
Lab. di Radiochimica, Dipartimento SMETEC, UNIBO.

**Laurel McClure** ([sealaurel@hotmail.it](mailto:sealaurel@hotmail.it))  
Laurea in Chimica - Appalachian State University, North Carolina (USA).

**Kamal Chaouachi** ([kamcha@gmail.com](mailto:kamcha@gmail.com))  
Tobacco researcher and consultant. Lecturer DIU Tabacologie, University Paris XII, 2006-2010. Fellow Member of Alter-Tabacologie, France.

**Maurizio Carano**  
Dottorato in Chimica, Università da Bologna.

**Vincenzo Zagà** ([vincenzo.zaga@ausl.bo.it](mailto:vincenzo.zaga@ausl.bo.it))  
Pneumologo-AUSL di Bologna, Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologi (SITAB). Giornalista medico-scientifico.

## Che cosa sono i Benzopireni?

I benzopireni sono idrocarburi (PAH), policiclici a cinque anelli benzenici condensati, ed appartengono alla classe dei composti aromatici policiclici (PAC). I più comuni tra essi sono il benzo(a)pirene (o 3,4-benzopirene) ed il benzo(e)pirene (o 4,5-benzopirene), isomero [1].

Sintetizzato per la prima volta nel 1933 come parte di un programma per l'identificazione dei carcinogeni nel tar del carbone, il benzo(a)pirene è probabilmente il più estensivamente studiato fra tutti i carcinogeni [2].

## Origine

I PAC si possono formare sia da sorgenti naturali (alghe, piante, batteri) che antropogeniche (combustione in difetto di ossigeno di materiale organico). Le maggiori fonti di emissione sono dovute alla combustione di legno e carbone e all'uso di creosoto, ottenuto per distillazione del catrame di carbone ed usato nella lavorazione del legno. Il meccanismo di formazione del benzopirene non è completamente chiarito; si pensa che avvenga in due stadi: pirolisi e pirosintesi. Ad alte temperature i composti organici sono parzialmente trasformati in molecole più piccole e instabili (cracking pirolitico).

Questi frammenti, principalmente radicali, si ricombinano per formare molecole più grandi e stabili quali gli idrocarburi aromatici policiclici (pirosintesi). Il benzopirene ottenuto nella combustione è contenuto nel fumo e nella fuliggine che dall'aria è trascinato al suolo e nell'acqua. La popolazione può essere esposta al benzopirene attraverso fonti ambientali (aria, acqua e suolo contaminati), attraverso luoghi di lavoro in cui il benzopirene si ottiene durante la manifattura, attraverso i cibi cotti o il fumo di tabacco. Nel corpo umano entra prevalentemente attraverso le vie respiratorie e per ingestione di acqua o vegetali coltivati in siti contaminati. Disciolta in acqua, è tra le sostanze più pericolose. Il limite di concentrazione è intorno agli 0,01 mg/l [1].

## Benzopireni e fumo di tabacco

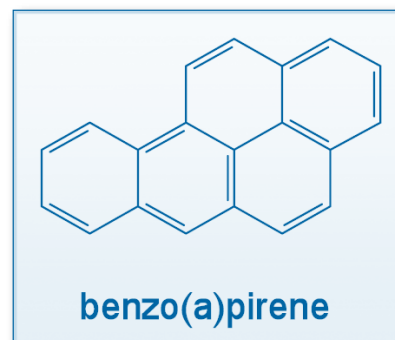
Alcune sostanze presenti nelle foglie di tabacco (fitosteroli, alcoli isoprenoidi etc.) sono efficienti precursori dei PAH. Anche la pirolisi di altri costituenti come nicotina, peptidi, pigmenti e certi additivi del tabacco contribuiscono alla formazione dei PAH. Anche la pirolisi di altri costituenti come nicotina, pigmenti, certi additivi del tabacco e peptidi (costituenti essenziali delle proteine) contribuiscono alla formazione dei PAH. Le temperature ottimali per la formazione dei PAH vanno da 660 a 740 °C. In particolare la temperatura ottimale per la pirosintesi del benzo(a)pirene è di 710 °C mentre la massima temperatura di combustione in una sigaretta è fra gli 880 e i 900 °C.

Diverse variabili influenzano la formazione di PAC nel fumo di tabacco: la frequenza e la durata delle aspirate, il tipo di tabacco, il contenuto di umidità del tabacco, il tipo di permeabilità della carta della sigaretta.

Sono stati identificati nel fumo di sigaretta oltre 150 differenti PAH che costituiscono le componenti più pericolose del cosiddetto "catrame". Riguardo al BaP (benzo(a)pirene, i cui valori nel mainstream variano da 8 ng/sigaretta a 122,5 ng/sigaretta, con una media attorno ai 30 ng/sigaretta. La concentrazione di BaP nel sidestream è più alta (circa 130 ng/sigaretta) rispetto al mainstream.

## Benzopireni e narghilè

A differenza del fumo di tabacco di sigaretta, sigaro e pipa, nel narghilè (shisha, hookah) la produzione di PAH avviene per combustione oltre che del tabacco, anche di quella del carbone utilizzato e altre materiali solidi edulcoranti come mela etc. Si dovrebbe aggiungere che la temperatura delle miscele di tabacco-melasse (moassel, tabamel), che si trovano nelle moderne ed eleganti confezioni di oggi, difficilmente sale sopra i 200°C [3]. Negli anni sessanta, Hoffmann et al, usando tumbak (tabacco puro), hanno notato che la presenza



di acqua ha indotto una riduzione del 50% di benzopirene [4]. Anni dopo, ricercatori sauditi con l'utilizzo di jurak (una miscela composta da 15% di foglie di tabacco e 47% di carboidrati, glucosio, riscaldato elettricamente, non hanno rilevato tracce di PAH nel fumo [5]. Ciò dimostra che, come per il monossido di carbonio (CO), l'origine principale di PAH è il carbone. Questo è stato recentemente confermato in uno studio sull'ormai di moda moassel (tobamel che è un misto di tabacco-melassa aromatizzata) [6]. Quest'ultimo esperimento, come anche altri della stessa natura, sono basati su una macchina "fumatrice" che fa tiri periodicamente ogni 17 secondi per un periodo lungo, fino a 60 minuti. Configurazioni di questo tipo sono state criticate per non essere in grado di riflettere il vero modo di fumare da parte dell'uomo. Da notare che il protocollo della Federal Trade Commission (FTC) per le macchine "fumatrici" prevede un intervallo di 60 secondi solamente per alcune tirate [3].

## Potere cancerogeno del benzopirene.

Il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio per tumore polmonare. Il fumo contiene numerose sostanze potenzialmente cancerogene fra cui i PAC. Tra questi, il benzo(a)pirene, il più noto cancerogeno, mutageno e teratogeno di questa classe, è il principale agente causale del tumore polmonare, presente nel fumo di tabacco [7].

Il benzo(a)pirene è uno degli oltre 60 cancerogeni presenti nel fumo di tabacco individuati come certi per l'uomo dallo IARC (International

Agency for Research on Cancer) [8-10]. Essi appartengono al Gruppo 1 in cui sono inclusi cancerogeni per l'uomo e per i quali non è possibile stabilire il livello minimo di rischio. Il benzo(a)pirene per svolgere i suoi effetti cancerogeni deve essere attivato [11,12].

Infatti esso è metabolizzato dall'aryl hydrocarbon hydroxylase ad epossido che può essere convertito in fenolo, diidrodiole, glutatione o solfato coniugato. La pericolosità del benzopirene è provata su animali da laboratorio nei quali si è verificata una notevole incidenza di cancro. Il benzo(a)pirene agisce attraverso il legame col DNA e la formazione di composti epossidici. Viene ipotizzato che i principali effetti del benzo(a)pirene siano dovuti a interazioni covalenti di intermediatori metabolici elettrofili, per esempio epossidi e diolepossidi, con proteine e acidi nucleici [13,14].

Il fumo di sigaretta aumenta l'attività aryl hydrocarbon hydroxylase nel polmone di ratto [15] e nei macrofagi alveolari umani [16]. Okamoto et al [12,17] hanno dimostrato che l'attività dell'aryl hydrocarbon hydroxylase nel polmone di criceto instillato in trachea con condensato di fumo di tabacco, condensato di fumo di marijuana e di benzo(a)pirene era più alto di quella osservata nei controlli.

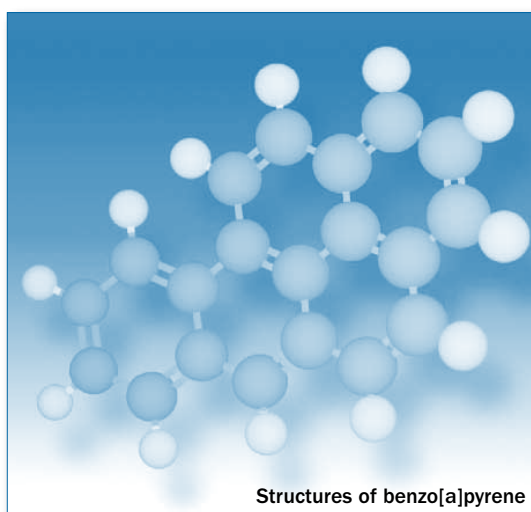
Il principale meccanismo di formazione tumorale imputabile ai BaP avviene attraverso l'induzione di mutazioni di tipo G in T del gene p53 [18,19].

I prodotti epossidici elettrofili formano addotti con il DNA che portano principalmente a trasposizioni di tipo G-T [19]. Al fine di capire in maniera più precisa le mutazioni nella p53 umana si sono eseguiti studi inoculando p53 in cavie da laboratorio. Le cellule esposte a BaP hanno prodotto mutazioni che mostravano le caratteristiche principali di quelle che si trovano nei tumori polmonari umani. Questi risultati sono una prova molto

evidente del ruolo diretto che il BaP hanno nella formazioni dei tumori polmonari negli esseri umani [18,20].

L'attività carcinogenica del BaP ha mostrato di essere più forte negli individui di sesso femminile a causa della presenza di 17-beta-estradiolo (E2) [21].

Infatti, non solo l'attività del BaP è essa stessa carcinogenica ma in presenza di E2 si ha la formazione di un altro agente carcinogenico 4OHE2 assieme all'agente 2IHE2 che è a sua volta un composto genotossico [18].



La probabilità che in donne fumatrici si manifesti il cancro ai polmoni è dunque anche maggiore che nei soggetti maschili. Un'altro studio ha poi provato che l'incidenza di cancro nei topi da laboratorio e di sesso femminile era molto più alta (100% sviluppava almeno un singolo adenoma) rispetto a quella relativa alle cavie di sesso maschile (43%) in relazione ad un altro meccanismo di formazione cancerosa [22]. Tale meccanismo si crede che passi attraverso il Glutathione transferasi  $\pi$  (GSTP) che catalizza la detossificazione di dioli epossidici elettrofili che si formano, come menzionato sopra, dall'ossidazione del BaP in uno stadio di reazione pre-carcinogenica [22].

Vari studi mostrano quindi una grande variazione individuale tra individui per quanto riguarda il metabolismo e la formazione di addotti del DNA da parte del benzo(a)py-

rene. Questi studi mostrano quindi come gli umani differiscono quanto ad attivazione e detossificazione del benzo(a)pirene. Individui che metabolizzano questa sostanza in maniera massiccia ed estensiva presenteranno un più alto rischio di carcinogenesi di quegli individui che presentano una elevata detossificazione [23].

È ovvio che il BaP da solo non riflette la potenziale carcinogenicità di una miscela complessa come quella del fumo di sigaretta capace di causare effetti tossici cumulativi per la presenza di cancerogeni promotori, che agiscono come stimolanti, cancerogeni puri o iniziatori che danno il via al tumore e cancerogeni acceleratori che attivano l'insieme del processo. Questa miscela per inalazione è di sicuro effetto cancerogeno sull'apparato respiratorio, sul cavo orale, sull'orofaringe e sulle corde vocali. Questi effetti possono essere potenziati dal Polonio 210, sostanza radioattiva  $\alpha$  presente nel fumo di tabacco [24,25]. Anche i danni indotti da fumo di cannabis sono molto simili a quelli provocati dal fumo di tabacco data la presenza di elevate quantità di idrocarburi aromatici e benzo(a)pirene [17].

### Livello minimo di rischio

Il BaP può essere ricercato nelle urine e nel sangue dei soggetti esposti a PAH. Tuttavia da questi test non è possibile stabilire il grado di inquinamento da PAH a cui il soggetto in questione è stato esposto, né possono avere un valore predittivo di eventuali lesioni organiche. Non è stabilito un livello minimo di rischio del benzopirene (carcinogeno di Gruppo 1 IARC) nel fumo di tabacco [8-10].

In USA sono stati stabiliti dei livelli minimi di rischio per i PAH e il BaP limitatamente ai posti di lavoro. La US Environmental Protection Agency (EPA) e il National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) hanno determinato che l'esposizione sui posti di lavoro a prodotti di combustione del carbone può aumentare

il rischio di cancro polmonare e della pelle nei lavoratori esposti e suggeriscono un limite di esposizione a derivati della combustione del carbone di 0,1 mg di PAH per metro cubo di aria (0,1 mg/m<sup>3</sup>) per 10 ore/die, 40 ore/settimana, Il NIOSH non ha indicato un limite specifico per il benzo(a)pirene sul posto di lavoro.

Lo ha fatto invece l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) [26], stabilendo un limite legale di 0,2 mg di BaP fra tutti i PAH per metro cubo di aria (0,2/m<sup>3</sup>).

### Storia della cancerogenesi del fumo di tabacco

La ricerca sperimentale sulla cancerogenesi del catrame e degli idrocarburi policiclici del tabacco fu pionieristicamente iniziata e portata avanti da un ricercatore argentino, Angel H. Roffo, dalla fine degli anni venti fino alla fine della II Guerra Mondiale.

Questi da buon ricercatore partendo dall'osservazione dell'incidenza e prevalenza di tumori in genere, prevalentemente nei maschi (soprattutto cancro alla gola e laringe) rispetto alle femmine, ipotizzò che il fumo di tabacco poteva essere il principale responsabile della patologia neoplastica. Infatti egli notò che nella sua clinica ben il 5% dei suoi pazienti di

sesso maschile era colpito da cancro, mentre su 7.000 donne con neoplasie solo tre (circa lo 0,04%) presentavano un cancro alla gola, e tutte e tre erano fumatrici. In seguito ipotizzò che il benzopirene potesse essere il principale cancerogeno del catrame responsabile dei tumori dell'apparato respiratorio [28-30].

Questi pubblicò gran parte dei suoi studi su riviste scientifiche tedesche, considerate in quegli anni la letteratura di punta, per cui dopo la guerra caddero pressoché nell'oblio fino a qualche anno fa quando l'OMS lo ha ricordato come il "padre dimenticato" della carcinogenesi del tabacco [27,30].

L'importanza dei suoi studi richiamò anche l'attenzione delle industrie del tabacco come si evince dai loro documenti top secret [31,32].

Nel 1950, Ernest L. Wynder (Sloan Kettering Institute, NY) ed Evarts A. Graham, pubblicarono su JAMA [33] il primo articolo scientifico epidemiologico in lingua inglese sul fumo di tabacco, come possibile agente etiologico di carcinoma broncopolmonare. In questo studio, effettuato su 684 casi di tumore polmonare, il 96,5% era forte fumatore e l'occorrenza di carcinoma polmonare in un non fumatore o leggero fumatore risultava

un fenomeno raro (2,0%). Wynder riprese gli studi di Roffo e ipotizzò che il 3-4 Benzopirene, presente nel condensato del fumo di sigaretta, potesse indurre la comparsa di tumori nell'uomo. Per cui iniziò i suoi primi esperimenti di cancerogenesi del fumo di tabacco.

### Conclusioni

I Benzopireni sono idrocarburi policiclici che si sviluppano durante la combustione di varie sostanze fra cui il fumo di tabacco. Fra questi il benzo(a)pirene è il più noto per l'elevato potere cancerogeno, mutageno e teratogeno sull'uomo.

Il benzo(a)pirene è uno degli oltre 60 cancerogeni presenti nel fumo di tabacco individuati come certi per l'uomo dallo IARC, per il quale non è possibile stabilire un livello minimo di rischio e classificato come cancerogeno appartenente al I Gruppo [8-10]. I suoi effetti cancerogeni possono essere potenziati in maniera additiva o sinergica dalle altre sostanze contenute nel fumo di tabacco fra cui il Polonio 210, sostanza radioattiva  $\alpha$  [34]. ■

**Disclosure:** Gli Autori dichiarano l'assenza di qualsiasi tipo di conflitto di interesse.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lee ML, Novotny MV, Bartle KD. Analytical Chemistry of Polycyclic Aromatic Compounds. Academic Press, New York 1981.
2. Phillips DH. Fifty years of benzo[a]pyrene. Nature 1983; 303: 468-72.
3. Chaouachi K. Public health intervention for narghile (hookah, shisha) use requires a radical critique of the related "standardised" smoking machine. J Public Health 2009;18(1):69-73. Doi: 10.1007/s10389-009-0272-7 [Springer Berlin/Heidelberg]. <http://www.springerlink.com/content/58352477706011t0/>
4. Hoffmann D, Rathkamp G, Wynder EL : Comparison of the yields of several selected components in the smoke from different tobacco products. J Natl Cancer Inst 1963; 31: 627-37.
5. El-Aasar AM, El-Merzabani MM, Ba-Akel H. Studies on Jurak Smoke: II. The metallic constituents of jurak paste and jurak smoke. Journal of King Abdulaziz University (Science) 1991; 3: 183-8. [http://www.kau.edu.sa/Files/320/Researches/52337\\_22644.pdf](http://www.kau.edu.sa/Files/320/Researches/52337_22644.pdf)

6. Monzer B, Sepetdjian E, Saliba N, Shihadeh A. Charcoal emissions as a source of CO and carcinogenic PAH in mainstream narghile waterpipe smoke. Food Chem Toxicol. 2008 Sep;46(9):2991-5.
7. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1194-210.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals man. Tobacco smoking. Lyon: World Health Organization, 1986: 38.
9. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, IARC Press, Volume 83 (2004). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83-6.pdf>
10. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and ap-

proaches to prevention Lancet Oncol 2002; 3: 461-69.

11. Miller, J. A. Carcinogenesis by chemicals: an overview. G.H.A. Clowes Memorial Lecture. Cancer Res. 30: 559-576 (1970).
12. Cooper CS, Grover PL, Sims P. The metabolism and activation of benzo[a]pyrene. In: Bridge JW, Chasseaud LF. Progress in drug metabolism, 7th edn. Chichester: John Wiley & Sons, 1983: 295-396.
13. Sims, P., and Grover, P. L. Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. Adv Cancer Re 1974; 20: 165-274.
14. Jerina, D. M., and Daly, J. W. Areneoxides: a new aspect of drug metabolism. Science 1974; 185: 573-582.
15. Welch, R. M., and Loh, A., and Conney, A. H. Cigarette smoke: stimulatory effect on metabolism of 3,4-benzpyrene by enzymes in rat lung. Life Sci 1971; 10: 215-221.

- 16.** Cantrell, E. T., Warr, G. A., Busbee, D. L., and Martin, R. R. Induction of aryl hydrocarbon hydroxylase in human pulmonary alveolar macrophages by cigarette smoking. *J Clin Invest* 1973; 52: 1881-1884.
- 17.** Okamoto T, Chan P, So B. Effect of tobacco, marijuana and benzo(alpha)pyrene on aryl hydrocarbon hydroxylase in hamster lung. *Life Science*, 1976; 11: 733-741.
- 18.** Zhipei L., Muehlbauer K.R., Schmeiser H. H., Hergenbahn M., Belharazem K., Hollstein M. p53 Mutations in Benzo(a)Pyrene-Exposed Human p53 Knock-in Murine Fibroblasts Correlate with p53 Mutations in Human Lung Tumors. *Cancer Research* 2005; 65: 2583-2587.
- 19.** Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hot spots in P53. *Science* 1996; 274: 430-32.
- 20.** Dertinger SD, Nazarenko DA, Silverstone AE, Gasiewicz TA. Aryl hydrocarbon receptor signaling plays a significant role in mediating benzo[a]pyrene and cigarette smoke condensate-induced cytogenetic damage in vivo. *Carcinogenesis* 2001 Jan;22(1):171-7.
- 21.** Chang L.W., Chang Y.C., Ho C. C., Tsai M.H., Lin P. Increase of carcinogenic Risk via enhancement of cyclooxygenase-2 expression and hydroxysteradiol accumulation in human lung cells as a result of interaction between BaP and 17-beta estradiol. *Carcinogenesis* 2007; 28(7):1606-1612.
- 22.** Ritchie K. J., Henderson C. J., Wang X. J., Vassieva O., Carrie D., Farmer P.B., Gaskell M., Park K., Wolf R. Glutathione Transferase  $\pi$  Plays a Critical Role in the Development of Lung Carcinogenesis following Exposure to Tobacco-Related Carcinogens and Urethane. *Cancer Res* 2007; 67(19):9248-9257.
- 23.** Cooper CS, Grover PL, Sims P. The metabolism and activation of benzo[a]pyrene. In: Bridge JW, Chasseaud LF. *Progress in drug metabolism*, 7th edn. Chichester: John Wiley & Sons, 1983: 295-396.
- 24.** Skwarzed B., Ulatowski J., Struminska D.I., Borylo A. Inhalation of 210Po and 210Pb from cigarette smoking in Poland. *Journal of Environmental Radioactivity* 2000; 57:221-230.
- 25.** Little JB, O'Toole WF. Respiratory Tract Tumors in Hamsters Induced by Benzo(a)pyrene and 210Po  $\alpha$  Radiation. *Cancer Research* 1974; 34:3026-3039.
- 26.** Occupational Safety and Health Administration (OSHA): [www.osha.gov/](http://www.osha.gov/)
- 27.** Proctor RN. Angel H Roffo: the forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. *Bulletin of the World Health Organization*, June 2006; 84 (6): 494-6.
- 28.** Roffo AH. Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Carcinom [Tobaccoinduced cancer in rabbits]. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1931;33:321.
- 29.** Roffo AH. El tabaco como cancerígeno [Tobacco as a carcinogen]. *Boletín del Instituto de Medicina Experimental* 1936;42:287-336.
- 30.** Roffo AH. Krebserzeugendes Benzopyren gewonnen aus Tabaktee [Cancercausing benzopyrene from tobacco tar]. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1939;49:588.
- 31.** Hanmer HR to Free EE. [letter, untitled] 11 May 1939. Bates #MNAT00637003. Available from: <http://tobaccodocuments.org/atc/60359252.html>
- 32.** Roffo AH. Carcinogenic element in various tobacco tars (1939). Bates #85869514-9521. Available from: <http://tobaccodocuments.org/lor/85869514-9521.html>.
- 33.** Wynder EL and Graham EA. Tobacco Smoking as a Possible Etiologic Factor in Bronchiogenic Carcinoma: A Study of Six Hundred and Eighty-Four Proved Cases. *JAMA*. 1950;143(4):329-336.
- 34.** Zagà V., Gattavecchia E. Polonio 210 e fumo di tabacco: il killer radioattivo. *Tabaccologia* 2006; 4: 22-28.

Bologna  
Palazzo della Cultura e dei Congressi

30 Novembre 3 Dicembre 2011

XII<sup>UP</sup> UIP  
CONGRESSO NAZIONALE  
UNIONE ITALIANA  
PER LA PNEUMOLOGIA

Il Sistema delle cure Respiratorie: la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali

SPERIMENTAZIONE ORGANIZZATIVA  
A I P O  
RICERCHE

Per maggiori informazioni:  
[www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)  
[segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it)

Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 - Fax +39 02 36590360

Bologna  
Palazzo della Cultura e dei Congressi

30 Novembre 3 Dicembre 2011

XIV<sup>AIPO</sup> AIPO  
CONGRESSO NAZIONALE  
ASSOCIAZIONE ITALIANA  
PNEUMOLOGI OSPEDALIERI

Il Sistema delle cure Respiratorie: la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali

SPERIMENTAZIONE ORGANIZZATIVA  
A I P O  
RICERCHE

Per maggiori informazioni:  
[www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)  
[segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it)

Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 - Fax +39 02 36590360