

INQUINAMENTO AMBIENTALE E PATOLOGIE NON RICONOSCIUTE

ASPETTI RICORRENTI DELLA SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA

Donatella Fava

Persone diverse, ambienti diversi, stessa malattia,
quale comune denominatore?

Aspetti del campione

- 42 pazienti già con diagnosi di MCS,
- provenienti da varie regioni di Italia,
- età anagrafica compresa tra
- 40 - 79 anni, età media di 56,2,
- netta prevalenza nelle donne (F. 85,7%- M 14,3%)

Abruzzo

2,4%

Campania

11,9%

Emilia Romagna
11,9%

Lazio

4,8%

Liguria

2,4%

Lombardia
11,9%

Marche

42,9%

Sardegna

2,4%

Toscana
2,4%

Trentino
2,4%

Veneto
4,8%

Xenobiotici: esami di laboratorio selezionati

- Dosaggio metallothioneine, metalli (23,8%) con una positività per addotti DNA (80%);
- (80%);
- Dosaggio ematico dei metalli (16,7%);
- Dosaggio ematico dei metalli (16,7%),
- Dosaggio urinario dei metalli (11,9%),
- Dosaggio urinario dei metalli (11,9%),
- Tricominalogramma (38%),
- LTT- Test di trasformazione linfocitaria (28%).
- LTT- Test di trasformazione linfocitaria (28%).
- Dosaggio urinario dei metalli (11,9%),
- Tricominalogramma (38%),

Pur differenti, tutti gli esami riportano la presenza di xenobiotici

Variazioni dei metalli in relazione all'ambiente

È da notare come i metalli rilevati cambiano con il trasferimento dell'individuo in ambienti diversi

a.2006 As, Be, Hg, U

a. 2011 Al, Sb, Pb, Tl

a. 2016 Al, Ba, Cd, U

a. 2018 Hg, As, PCB

alcuni xenobiotici sono ricorrenti verosimilmente perché gli individui potrebbero vivere o aver vissuto nella medesima area geografica.

Hg, Cr, W, Pd, Rh

Hg, Au, W, Pd, Rh

Rb, Au, Ti, U, Pd,

Hg, Pb, Al, As, Rb, Ti, U, Pd, Tl, Rh

Elementi rilevati	Elementi comuni	Elementi fisiologicamente presenti nell'uomo
<p>Hg, Ni, Cr, Ti, Al, Cr VI, Sb, As, Pb, Cd, Ag, Au, Tl, Sn, U, Pd, Rh, Rd, W, Hg org./inorg,</p>	<p>Al, Cd, Cr.</p>	<p>sette elementi principali: calcio, magnesio, sodio, potassio, fosforo (fosfati), zolfo e cloro (cloruri)</p>
<p>PCB, p-fenildiammina, p-clorobenzene, metabisolfiti, benzoati, p-diclorobenzene, formaldeide, MTBE, ETBE (additivi benzina), organofosfati, bisfenoli A, alcol polietilici, composti diamminici, dietilfosfato.</p>		<p>oligoelementi o microelementi: ferro, rame, cobalto, manganese, molibdeno, iodio, selenio e zinco.</p> <p>fluoro, boro, alluminio, cadmio e cromo, di cui sono ancora poco note le funzioni</p>

Provenienza e significato della presenza di xenobiotici



L'essere umano è un sistema aperto in continuo scambio di materia ed energia ed altro con l'ambiente circostante. Ma è, come altri sistemi aperti, contenuto in un sistema chiuso (la Terra).



Dose, Tossicità, Ormesi.

La quantità di sostanza tossica a cui è esposto un organismo è la **dose**, ad una concentrazione maggiore corrisponde un effetto tossico maggiore e la curva che ne deriva è una **curva di tipo lineare**.

L'**ormesi**, considerata una funzione adattativa, è caratterizzata da una risposta bifasica dose-dipendente, che si manifesta come conseguenza dell'esposizione a numerosi tipi di stimoli. Le risposte ormetiche, in genere, mostrano stimolazione a basse dosi e un'inibizione alle alte dosi o viceversa, la curva che ne deriva è una **curva a U dritta o rovesciata**

Marzano C., Medana C. (2017) "Chimica Tossicologica", Ed. Piccin

Dose, Ormesi, Tossicità

Inoltre, non è presente un solo xenobiotico a dosi elevate, ma una miscela di sostanze tossiche molto eterogenea, sostanze provviste di proprie caratteristiche chimico fisiche come solubilità in acqua, lipofilia, pressione di vapore e volatilità, reattività, pH, carica elettrica, eccitabilità, ecc.

Queste molecole sono in grado di indurre interazioni tra loro, determinando un effetto tossico che può essere diverso da quello indotto dalla singola molecola.
(Effetto Cocktail)

L'interazione molecolare può determinare:

- **Additività.** $2+3 = 5$. Quando l'effetto tossico di due o più sostanze chimiche è la somma dei singoli effetti.
- **Potenziamento.** $0+3 > 3$. Quando una molecola che può normalmente non avere un effetto tossico ma può aumentare notevolmente la tossicità di un'altra molecola.
- **Sinergismo.** $2+3 = 10$. È un effetto marcatamente superiore alla somma degli effetti delle singole sostanze somministrate separatamente.
- **Antagonismo.** Competitività recettoriale, enzimatica, ecc. (es. antidoti)

Risultati genetici rilevati: sistema redox

	GSTP1	GSTM1	GSTT1	SOD	CAT	OGG1	PON	MPO	eNOS
OM	2.3%	40,4%	14,3%	4,7%	7,1	...	4,7%
E	11,9%	23,8%	23,8%	7,1%	33,3%	7,1%	16,6%

- presenza di mutazioni in omozigosi principalmente nel gene **GSTM1** (Glutathione S-Transferasi Mi), con un'incidenza minore per **GSTT1**.
- ampia rappresentanza di varianti in eterozigosi per **GSTP1**, **GSTM1** e **GSTT1**, per geni coinvolti nella difesa antiossidante e nel metabolismo degli xenobiotici: **CAT** (catalasi), **SOD2** (superossido dismutasi mitocondriale Mn dipendente), **PON** (paroxonasi) e **eNOS** (ossido nitrico sintasi endoteliale).

Questi riscontri suggeriscono un quadro genetico caratterizzato da ridotta capacità di detossificazione e da una maggiore vulnerabilità allo stress ossidativo.

Distribuzione delle varianti e impatto funzionale

presenza di varianti in omozigosi o in eterozigosi **non è uniforme** tra gli individui:

non tutti i pazienti presentano omozigosi per lo stesso enzima, né tutti mostrano eterozigosi,

co-presenza di omozigosi e di eterozigosi su geni diversi,

piccola quota esclusivamente omozigosi,

piccola quota esclusivamente eterozigosi.

Distribuzione delle varianti e impatto funzionale

In condizioni fisiologiche questa funzionalità sarebbe sufficiente per neutralizzare i radicali liberi da produzione endogena ma la presenza di fattori esterni come l'aging, stile di vita, alimentazione, stress cronico, l'effetto di sostanze xenobiotiche ecc. (**esposoma**) comporta un aumento di radicali liberi e quindi dello stress ossidativo con un sovraccarico dell'attività enzimatica presente che è del tutto inefficace con conseguente danno cellulare, danno tissutale ed infiammazione.

L'**esposoma** rappresenta l'esposizione totale di un organismo nel corso della sua vita.

L'**esposoma umano** comprende l'esposizione a fonti ambientali e umane

Seconda fase: Valutazione dell'insorgenza della malattia

È stato esaminato l'ambiente di vita di ciascun soggetto con l'obiettivo di individuare possibili fonti di esposizione a xenobiotici, considerando fattori quali l'esposizione professionale, la vicinanza a siti industriali o agricoli, caratteristiche dell'abitazione (materiali da costruzione, presenza di muffe, impianti di riscaldamento), l'uso di prodotti chimici domestici e abitudini personali che possono influire sull'esposizione.

I dati raccolti permettono di correlare, seppure in modo esplorativo, il quadro clinico con potenziali contaminazioni ambientali e con la storia espositiva individuale.

Caratteristiche ambientali ed esordio della malattia

Più della metà del campione (51%) **risiede in area urbana**; tra questi, il **50% abita in zone ad alta densità di traffico**, mentre il **resto vive nel centro cittadino**. Il **49% dei partecipanti vive in paesi e borghi**, dei quali il **40% in aree rurali caratterizzate da colture intensive**.

Nella nostra coorte l'esordio della sindrome presenta **un'età media di 47 anni**, con maggiore frequenza nella **quinta decade di vita**; si registrano casi anche alla terza e alla sesta decade.

Caratteristiche ambientali ed esordio della malattia

Si osserva :

- netta predominanza delle esposizioni croniche a basse concentrazioni prolungate nel tempo, presenti nel 96% dei casi,
- esposizioni acute ad alta concentrazione e per un breve intervallo di tempo(4%).

Eventi scatenanti dell'esordio

Interventi di ristrutturazione edilizia, assunzione di farmaci, anestesia, presenza di amalgama dentali, utilizzo di reagenti, vernici e colori, impiego di insetticidi e detergenti, esposizione a profumi e disinfettanti, prodotti antimuffa, procedure di implantologia al titanio, contatto con resine industriali e introduzione di nuovo mobilio.

Per il 44% dei casi l'esposizione iniziale è avvenuta in ambito lavorativo.

Cofattori ipotizzati nello sviluppo della MCS

È stata analizzata la frequenza **di stress cronico** e di **infezioni pregresse**.

I dati mostrano che il 62% dei partecipanti riferisce episodi di stress cronico, come lutti, mobbing o eventi prolungati di natura psicosociale.

Il 28% ha una storia di infezioni rilevanti, con predominanza di infezione da Epstein-Barr tra i casi segnalati.

Questi risultati suggeriscono che, oltre all'esposizione chimica, fattori psicosociali e infezioni preesistenti potrebbero concorrere alla suscettibilità individuale e all'espressione clinica della sindrome.

Conclusione

La convergenza in una stessa sindrome è il risultato di molteplici fattori che si sommano: esposizioni condivise o analoghe, vulnerabilità genetica, cofattori preesistenti e interazioni complesse tra sostanze.

Questi elementi spiegano perché "ambienti diversi, persone diverse" possano sviluppare la medesima patologia.

Grazie per l'attenzione!