

Intolleranza agli xenobiotici ambientali: evidenze cliniche

Premessa

La presenza diffusa di xenobiotici ambientali, utilizzati persino nei prodotti di uso comune, è causa di numerose patologie. In particolare, è causa di intolleranza acquisita in soggetti con predisposizioni genetiche e in soggetti che abbiano riportato danni epigenetici in seguito a esposizioni costanti o massive.

Con il termine xenobiotico si definisce una sostanza chimica - di sintesi o naturale - estranea all'organismo. Sono xenobiotici ambientali i metalli pesanti, gli inquinanti (sottoprodotti della combustione, gas e particolato atmosferico), le tossine prodotte da funghi e muffe, i pesticidi, i derivati del petrolio (plastica, idrocarburi aromatici, aromi e fragranze), i battericidi, gli additivi alimentari.

Le principali vie di esposizione sono l'ingestione, l'inalazione e il contatto. Gli effetti delle esposizioni sono determinate dalle proprietà intrinseche di ciascun xenobiotico e dalla risposta dell'organismo in relazione ai processi che controllano l'assorbimento, la biotrasformazione e l'eliminazione dall'organismo.

E' ormai acclarato che gli xenobiotici siano sostanze tossiche che interferiscono sul normale metabolismo degli esseri viventi e possono causare mutazioni ex novo in grado di alterare l'attività enzimatica di geni perfettamente funzionanti alla nascita. Tuttavia la comunità scientifica è divisa: se da una parte si studiano le evidenze cliniche e scientifiche di una patologia in crescente aumento, dall'altra si vorrebbe imporre l'origine psichiatrica della stessa.^{6,7,8,12}

■ Predisposizioni genetiche

I polimorfismi genetici che influen-

zano l'insorgenza dell'intolleranza agli xenobiotici ambientali sono principalmente i seguenti: PON1, CYP2D6, NAT2, GST (M1,T1,P1), UGT1A1, SOD e CAT.

I geni **PON1** (Paraoxonasi PON 1 C-108T e PON 1 A575 G) producono enzimi essenziali per la scissione, il metabolismo e infine l'eliminazione dall'organismo di numerose sostanze tossiche fra cui pesticidi, insetticidi, fertilizzanti, detersivi, solventi, materie plastiche e gas nervini.

La paraoxonasi è infatti in grado di eliminare dall'organismo gli organofosfati, molecole tossiche presenti in pesticidi e insetticidi ma anche in solventi e materie plastiche. Inoltre, previene l'ossidazione dei lipidi e del colesterolo, proteggendo le membrane cellulari dall'ossidazione. Un deficit dell'enzima prodotto dai geni PON1 induce nell'organismo un accumulo delle sostanze citate (con conseguente intossicazione) e un alto rischio di contrarre le tante malattie associate ai due polimorfismi.^{4,10,11,17,18,19}

Il gene **CYP2D6** (Gene del citocromo P450 - farmacogenetica) è coinvolto nel metabolismo di numerosissimi farmaci, fra i quali gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici (causa di aggravamento in molti pazienti intolleranti agli xenobiotici ambientali e considerati erroneamente malati psichiatrici), alcuni anestetici e analgesici, antiretrovirali, farmaci beta-bloccanti, alcuni principi attivi di farmaci per le aritmie cardiache, l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione arteriosa e narcotici (morfina e codeina nel trattamento di forme tumorali avanzate). L'enzima prodotto dal CYP2D6 è fondamentale anche nella sintesi di sostanze che si ossidano, fra le quali colesterolo, lipidi e sostanze chimiche ambientali.^{1,2,4,5,11,16,17,18,19}

Il gene **NAT2** (N-acetiltransferasi 2)

PIERO FAA*
M. VALERIA FAA**

* Medico Chirurgo - Professore f. B di Patologia Speciale Odontostomatologica in quiescenza

** Ingegnere, paziente con Sensibilità Chimica Multipla

Per corrispondenza:
m.valeria.faa@gmail.com

ha un ruolo importante nella detossificazione e nell'attivazione metabolica di diversi farmaci e sostanze tossiche. I polimorfismi di questo gene sono associati a una maggiore incidenza di tumori, a tossicità da farmaci e a intolleranza agli xenobiotici ambientali (MCS - Multiple Chemical Sensitivity).^{4,5,11,16,17,18,19}

La famiglia dei geni della glutazione transferasi (GSTM1, GSTT1, GSTP1) è legata alla capacità di scindere, rendere meno reattivi e più facilmente eliminabili dall'organismo vari xenobiotici, compresi tossine chimiche e chemioterapici. Il glutatione (enzima prodotto dai geni GST) è fondamentale per la detossificazione dell'organismo da alcune sostanze derivate dallo stress ossidativo e da carcinogeni come i solventi, i pesticidi, gli idrocarburi policiclici, gli steroidi e i metalli pesanti.

In particolare, il polimorfismo del **GSTT1** ha un ruolo determinante nella predisposizione a forme tumorali e malattie causate da esposizioni a prodotti industriali come alometani sintetici, bromuro metilico, ossido di etilene e cloruro di metilene.^{4,5,16,17,18,19}

Il gene **GSTP1** svolge invece l'importante funzione di barriera ematomeningeale e influenza la tolleranza alle neurotossine. La carenza o la totale mancanza degli enzimi del GSTP1 è spesso causa di broncopneumopatia cronica, asma indotta da xenobiotici e allergie atopiche.^{5,16,17,18,19}

Il gene **GSTM1** catalizza il metabolismo di un gran numero di composti potenzialmente genotossici. In particolare, riveste importanza nella disintossicazione di composti elettrofili (tra cui sostanze cancerogene, farmaci, tossine ambientali e prodotti dello stress ossidativo). Mutazioni del gene sono associate all'insorgenza di alcune forme tumorali, compresa l'asbestosi.^{4,5,16,17,18,19}

L'enzima prodotto dal gene UGT1A1 (Glucuronosiltransferasi) è implicato nella trasformazione di moltissime molecole come testosterone, estrogeni, serotonina, bilirubina, ormoni e farmaci (ad esempio il paracetamolo e la morfina) affinché possano essere scisse e rimosse dall'organismo. L'enzima converte la forma tossica della bilirubina (b. non coniugata) nella forma non tossica (b. coniugata). La modifica del gene, soprattutto in omozigosi, è associata a livelli sierici di bilirubina alterati, con alto rischio di malattie cardiovascolari aggravate dall'incapacità a metabolizzare alcuni farmaci.^{4,5,16,17,18,19}

Il gene **SOD** (Mn superossido dismutasi) è anch'esso importante per i processi di detossificazione, in quanto capace di distruggere i radicali dell'ossigeno che si formano a livello cellulare. Il SOD 3 è il principale enzima antiossidante dei vasi sanguigni. Ha bisogno di altri due enzimi per un funzionamento corretto ed efficace: la catalasi e la glutationeperossidasi. Mutazioni di questo gene sono associate a SLA, aterosclerosi, cataratta, asma, varie forme tumorali e sindromi degenerative quali l'Alzheimer e il Parkinson.^{5,16,17,18,19}

La catalasi, enzima prodotto dal gene **CAT C262T**, è una difesa contro lo stress ossidativo. Converte l'ossigeno reattivo del perossido di idrogeno in acqua e ossigeno, mitigandone gli effetti tossici. La catalasi svolge le stesse funzioni della glutatione perossidasi. La ridotta funzionalità della catalasi determina una stimolazione

aggiuntiva dell'attività della glucosio 6 fosfato deidrogenasi per assicurare una buona disponibilità di GSH (glutazione in forma ridotta). L'enzima NADPH della glutazione riduttasi interviene infatti nella trasformazione del glutatione ossidato in glutatione ridotto, la sola forma in grado di assicurare una difesa antiossidante delle cellule. Le modifiche del gene causano un aumento dello stress ossidativo e, conseguentemente, il rischio di insorgenza di molte malattie croniche (asma, diabete, artrite reumatoide, tumori ecc.).^{5,17,18,19}

I pazienti con Intolleranza agli xenobiotici ambientali presentano spesso ulteriori polimorfismi genetici di una particolare classe di geni studiati e indagati in una importante branca della ricerca scientifica: la farmacogenetica. All'intolleranza specifica agli xenobiotici si aggiunge anche l'incapacità o la ridotta capacità di metabolizzare persino farmaci, compresi quelli salvavita. Pertanto, ogni qualvolta vi è la necessità di prescrivere terapie, occorre verificare preliminarmente il normale funzionamento dei geni preposti alla detossificazione.¹

Nel caso di soggetti PM (Poor Metabolizer o metabolizzatori lenti) bisogna ricorrere a principi attivi alternativi o a dosaggi personalizzati, al fine di evitare elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco con conseguenti effetti collaterali concentrazione-dipendenti.

Al contrario, nel caso di soggetti EM (Extensive Metabolizer o metabolizzatori rapidi) o UR (Ultra Metabolizer o metabolizzatori ultra rapidi) è necessaria la somministrazione di farmaci alternativi che il paziente sia in grado di metabolizzare correttamente. Dosaggi normali non beneficiano degli effetti terapeutici e dosaggi superiori alla norma potrebbero facilmente indurre intossicazione acuta in soggetti con intolleranza agli xenobiotici ambientali.^{1,2}

Occorre inoltre indagare gli effetti di sostanze o farmaci *induttori* e di sostanze o farmaci *inibitori* (che rispettivamente aumentano e diminuiscono la normale funzionalità del gene).^{1,2}

Non è casuale che le predisposizioni genetiche nei pazienti con intolleranza agli xenobiotici ambientali siano estese alla farmacogenetica: i geni che consentono di metabolizzare farmaci sono spesso implicati anche nella sintesi di xenobiotici ambientali.

La farmacogenetica studia infatti la tossicità dei farmaci in relazione ai polimorfismi genetici (modifiche in omozigosi o in eterozigosi, geni deleti o nulli) che considera dei veri e propri markers nelle terapie antitumorali. In base alle modifiche genetiche specifiche è possibile individuare i pazienti che, oltre a non trarre beneficio dalla terapia, avrebbero pesanti effetti collaterali sino ad arrivare al decesso nei casi di grave intolleranza ai principi attivi dei farmaci. Oltre ai principi attivi, anche gli eccipienti hanno spesso carattere di tossicità elevata.^{1,13}

In Italia è stato possibile eseguire gli esami indicativi delle predisposizioni genetiche all'intolleranza agli Xenobiotici Ambientali presso l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma - Diagnostica molecolare avanzata - (prestazioni sospese dal 14 ottobre 2015). Attualmente gli esami genetici vengono effettuati presso i laboratori

Genoma e PhytItalia Lazio.

È evidente che avere predisposizioni genetiche non significa aver sviluppato la malattia: è l'esposizione alle sostanze tossiche (anche a basse dosi ma sistematica, come nel caso degli inquinanti indoor) che induce l'intolleranza.^{6,7,8,9,11}

Il meccanismo è in tutto simile a quello del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), in cui l'intolleranza a sostanze naturali e ad alcuni farmaci si manifesta solo quando si supera il limite di tollerabilità in funzione delle sostanze depositate nell'organismo dei metabolizzatori lenti. Chi ha una marcata carenza enzimatica percepisce persino le molecole volatili, che da sole sono sufficienti a determinare conseguenze anche gravi. Le cause e il meccanismo sono gli stessi dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali. Nel favismo infatti le *cause ambientali* sono sostanze naturali e nell'intolleranza agli xenobiotici sono sostanze tossiche. In entrambe le patologie ci sono intolleranze a diversi farmaci. Il meccanismo comune è la *carezza o la totale assenza di enzimi*: enzima prodotto dal gene G6PD nel favismo, enzimi di diversi geni nel caso di intolleranza agli xenobiotici.^{16,17,18,19}

Con l'aggravante che l'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali può di fatto colpire anche soggetti senza predisposizioni genetiche, poiché le sostanze tossiche sono capaci di indurre modifiche epigenetiche nel DNA.

■ Danni epigenetici

I pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici vengono sottoposti a numerosi esami volti a rilevare la presenza di sostanze tossiche nell'organismo.

Le modifiche epigenetiche sono evidenziate dagli addotti del DNA, sostanze tossiche presenti nel DNA e associate a una porzione di DNA o, in alcuni casi, a specifici geni. L'esame evidenzia anche la presenza di sostanze prodotte dall'ossidazione della membrana lipidica (ad esempio la malondialdeide, causa di sofferenza cellulare e iperventilazione), della membrana del nucleo o del nucleo stesso (ad esempio 2-deossiguanosina, che evidenzia il danno ossidativo estremo, indicativo di aggressività tumorale).^{14,15}

I danni epigenetici, se individuati in tempo, hanno carattere di reversibilità; occorre però indirizzare il paziente alla totale esclusione degli addotti e a terapie mirate che diminuiscano l'ossidazione della membrana cellulare, della membrana del nucleo e degli acidi nucleici. In caso di iperventilazione, causata da uno scarso apporto di ossigeno alle cellule, sarà indispensabile l'ossigenoterapia. Esposizioni aggiuntive, oltre a peggiorare i livelli di intossicazione e l'eventuale stress ossidativo, avrebbero come conseguenza l'innescarsi di patologie legate alla mancata funzionalità del gene danneggiato dall'addotto.^{6,7,8,12,15}

A titolo di esempio si cita il caso di diversi pazienti che hanno riportato danni epigenetici al gene P53 (dal nome della proteina e della sua massa molecolare), chiamato anche "guardiano del genoma". Se l'espressione del P53 si abbassa o è impedita dal danno di una

porzione di DNA in prossimità del gene o si verifica un legame chimico sul gene (addotto del DNA), si manifesta un rischio piuttosto alto di insorgenza di tumore. La proteina P53 infatti è essenziale per l'integrità genomica e per il normale ciclo cellulare. Promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata), caratteristica che lo rende uno dei più significativi anti-tumorali dell'intero genoma.^{15,16,17,18,19}

■ Ulteriori evidenze cliniche

Nei pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali si indagano ulteriori presenze di sostanze tossiche nell'organismo.

I metalli pesanti (nichel, mercurio, antimonio, alluminio, cromo, piombo, arsenico, stagno, titanio solo per citarne alcuni) sono rilevati nelle metallotioneine. La presenza dei metalli pesanti tossici causa una diminuzione di zinco e, in genere, un aumento di rame (con conseguenti effetti tossici che nella normalità il rame non ha). La carenza di zinco è sintomatica di gravi disturbi, compresa l'anidraasi carbonica necessaria per l'ossigenazione dei tessuti. La presenza di metalli pesanti è individuata anche nel Mineralogramma del capello (che mette in evidenza la carenza di oligoelementi essenziali, tipica dei soggetti affetti da intolleranza agli xenobiotici ambientali) e dall'esame delle urine prima e dopo trattamenti detossificanti.

In alcuni casi si procede ad analizzare biopsie, soprattutto del tessuto adiposo in cui si depositano molte sostanze tossiche liposolubili.

Metalli pesanti, sostanze chimiche, funghi e muffe, silicioni, pesticidi, sostanze tossiche presenti in detersivi, plastiche e battericidi, sono inoltre causa di sofferenza dei linfociti, evidenziata nel test di sensibilità linfocitaria.

Presso il C.N.R. (Centro Nazionale delle Ricerche) di Bologna è possibile indagare lo squilibrio della membrana cellulare col test del Fat Profile.

Lo scarso apporto di ossigeno a livello cellulare e la conseguente iperventilazione è oggetto di un esame specifico sull'Anidraasi carbonica (CA Carbonic Anhydrase) che misura l'attività della CA e il dosaggio della proteina CA nei globuli rossi. Una carenza della proteina (ad esempio causata da addotti del DNA) o la presenza di prodotti di ossidazione della membrana lipidica (come ad esempio la malondialdeide) sono causa di iperventilazione e scompensi metabolici che non consentono alle cellule di avere un sufficiente apporto di energia.

Anche nel test della Permeabilità Mitocondriale si evidenzia un ulteriore stato infiammatorio cellulare.^{5,6,7,12,15}

La sofferenza cellulare induce anche un aumento notevole delle citochine infiammatorie.^{5,8}

■ Sensibilizzazione neurale e infiammazione neurogenica - stato infiammatorio cronico

Nell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali (MCS) i meccanismi di sensibilizzazione neurale e di infiamma-

zione neurogenica sono noti. L'esposizione a sostanze tossiche provoca nell'organismo un aumento di ossido nitrico (NO Nitric Oxide), che a sua volta attraverso un processo ossidativo produce perossinitrito (Peroxynitrite ONOO-) e avvia il ciclo biochimico denominato NO/ONOO-, ben descritto dal Dr. Martin Pall. Il ciclo NO/ONOO- è causa della cronicità della patologia e dello stato infiammatorio tipico dello stadio irreversibile dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali.

In sintesi, l'ossido nitrico per ossidazione produce perossinitrito, che a sua volta crea sofferenza cellulare con conseguente produzione di superossido che agisce sul recettore TRPV1 e sul recettore NMDA, responsabili rispettivamente dell'infiammazione neurogenica e della sensibilizzazione neurale. Entrambi i recettori stimolati portano a un aumento dell'ossido nitrico riavviando in una successione ripetitiva il ciclo NO/ONOO-. La sofferenza cellulare (stress ossidativo) stimola anche il fattore NF- κ B, le citochine infiammatorie e diversi enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico.

L'infiammazione neurogenica, causata dal rilascio di mediatori che innescano l'infiammazione attraverso le cellule nervose, si distingue da quella che trova origine nel sistema immunitario. Tuttavia, le due diverse forme infiammatorie spesso si influenzano e sono correlate fra loro. Un aspetto rilevante è la capacità di diverse sostanze chimiche tossiche di scatenare l'infiammazione neurogenica. In particolare il recettore TRPV1 (ma anche il TRPA1 e altri recettori TPR) sono attivati da solventi organici che, a loro volta, stimolano l'attività del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato). L'attivazione della cellula nervosa NMDA causa sensibilizzazione neurale e progressiva amplificazione della risposta ad esposizioni ripetute ad uno stimolo.

Questi meccanismi innescano la cronicità dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali. Risultano dunque inutili e dannose le terapie a base di ansiolitici e antipsicotici.^{3,4,6,7}

■ Conclusioni

L'intolleranza agli xenobiotici ambientali, più nota col termine di Sensibilità Chimica multipla e con l'acronimo inglese MCS, è una sindrome complessa e invalidante con evidenze cliniche che ne individuano la causa organica.

Il quadro sintomatologico di ogni singolo paziente è determinato dai polimorfismi genetici, dalle mutazioni epigenetiche, dalla capacità di riparazione del DNA e dalle sostanze tossiche depositate nell'organismo.

La patologia è in continuo aumento. Seguire a negare le evidenze cliniche e scientifiche richiederà – in un futuro prossimo – una presa di coscienza da parte della Comunità Scientifica. Nel frattempo, le conseguenze saranno gravi non solo per i pazienti acclarati ma anche per le nuove generazioni, che non potranno beneficiare di tempestiva prevenzione.

Bibliografia

- Gabriella Facciola, Maria Gabriella Scordo. Citocromo P450 e interazioni tra farmaci. Istituto di Farmacologia - Università degli Studi di Messina. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/facciola/all.htm>
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). "/clinpharm/ddis/clinical-table/" <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>.
- Dr. Martin Pall. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448611?dopt=abstract>
- Dr. Martin Pall Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological and Sensitivity Mechanisms. http://mcs-danmark.dk/home/sites/default/files/documents/pdf/277_N-MCSbrief.pdf
- Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. Chiara De Luca, Maria G. Scordo, Eleonora Cesareo, Saveria Pastore, Serena Mariani, Gianluca Maiani, Andrea Stancato, Beatrice Loreti, Giuseppe Valacchi, Carla Lubrano, Desanka Raskovic, Luigia De Padova, Giuseppe Genovesi, Liudmila G. Korkina. Pubblicato su Toxicology and Applied Pharmacology
- Le Basi Molecolari della Multiple Chemical Sensitivity, Myalgic Encephalomyelitis/CFS, Deficit mitocondriale secondary, neuro immune cross talk nelle sindrome ambientali da interferenti endocrini, metalli pesanti. Dott. Giacomo Rao, Bari, 29 ottobre 2011. <http://www.scribd.com/mobile/doc/70887897>
- Le basi biochimiche e genetica molecolare delle SBS (Sick Building Syndrome) MCS (Multiple Chemical Sensitivity) CFS (Chronic Fatigue Syndrome) Cortese, L Iannicelli, G Rao - VI Convegno Nazionale di medicina legale previdenziale - Santa Margherita di Pula (Cagliari) 18- 20 ottobre 2006
- Dott. Giacomo Rao, Meccanismi biomolecolari epigenetici (aggiornamenti in tema di Sensibilità Chimica Multipla). <http://www.scribd.com/mobile/doc/196103390>
- Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patient with Multiple Chemical Sensitivity. Xiaoyi Cui, Xi Lu, Mizue Hiura, Masako Oda, Wataru Miyazaki, Takahiko Katoh Published in August 13, 2013 Editor: Aditya Bhushan Pant, Indian Institute of Toxicology Research; India.
- Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Glu192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. Ranade K1, Kirchgessner TG, Iakoubova OA, Devlin JJ, DelMonte T, Vishnupad P, Hui L, Tsuchihashi Z, Sacks FM, Sabatine MS, Braunwald E, White TJ, Shaw PM, Dracopoli NC.
- Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1 and MTHFR. Gail McKeown-Eyssen, Cornelia Baines, David EC Cole, Nicole Riley, Rachel F Tyndale, Lynn Marshall and Vartouhi Jazmaji. Int. J. Epidemiol. Advance Access published July 15, 2004
- Multiple chemical sensitivity: Recognition and management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. Eaton KK, Anthony HM (moderators) with Birtwistle S, Downing D., McLaren-Howard J, et al. J. Nutr. & Env. Med. 2000; 10: 39-84. British Society of Allergy, Environmental and Nutritional Medicine
- Importanza dei marker farmacogenetici nella terapia antitumorale. ARCO – Associazione Ricerca in Campo Oncologico. http://www.arconlus.com/pdf/marker_farmacogenetici.pdf
- DNA adducts Dr. Charles Forsyth MBBs FFHom. http://www.dr-forsyth.com/Dr_Charles_Forsyth/Downloads_files/DNA%20ADDUCTS.pdf
- Dr. John McLaren Howard, Note del laboratorio Acumen (allegati alle analisi tossicologiche di pazienti).
- Laboratorio Genoma: Farmacogenetica. La variabilità inter-individuale nella risposta ai farmaci. http://www.laboratorigenoma.eu/prestazioni_categoria.asp?IdCat=31
- Genecards: Espressione del gene, modifiche, disturbi associati, pubblicazioni scientifiche. www.genecards.org
- Malacards (humans diseases database): Elenco complete delle malattie associate alle mutazioni genetiche. <http://www.malacards.org>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information): Informazioni biomediche e genetiche. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>