



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici  
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

**Novembre 2022 numero 56**

# IL CESALPINO

- **Prevenzione**
- **Ambiente e salute**
- **Opinioni scientifiche a confronto**
- **Esperienze dal territorio**
- **Tesi di neolaureati e neospecializzati**

## Intolleranza agli xenobiotici: non esiste un solo marker

*Xenobiotic intolerance: there is no single marker*

MARIA VALERIA FAA

Ingegnere, paziente con Intolleranza agli Xenobiotici

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

L'intolleranza agli Xenobiotici è una patologia associata a sindrome immunoneurotossica e iperreattività delle vie aeree, aggravata dall'incapacità di metabolizzare persino molti farmaci di sintesi.

I pazienti presentano quadri sintomatologici differenti in relazione ai polimorfismi genetici, alle alterazioni epigenetiche e agli xenobiotici presenti nell'organismo. Pertanto, ogni paziente ha intolleranze a sostanze tossiche e principi attivi di farmaci differenti.

L'intolleranza agli xenobiotici è multisistemica. Come tutte le patologie complesse, non può essere un solo marker a caratterizzarla, come avviene nella tiroidite di Hashimoto, nel diabete e nel deficit di G6PD.

Essenzialmente, l'intolleranza agli xenobiotici è definita da: deficit enzimatico dei geni preposti alla detossificazione di sostanze tossiche e alla metabolizzazione dei farmaci, intossicazione da xenobiotici presenti nei campioni ematici, nei tessuti e negli organi dei pazienti e infiammazione cronica, con sintomi che coinvolgono diversi apparati e sistemi del corpo.

**Parole chiave:** Intolleranza agli Xenobiotici, intolleranza multifarmaco, polimorfismi genetici, alterazioni epigenetiche, intossicazione.

**Abstract**

*Xenobiotic Intolerance is a condition associated with immunoneurotoxic syndrome and airway hyperreactivity, compounded by the inability to metabolize many synthetic drugs.*

*Patients present different symptomatic pictures frame in relation to genetic polymorphisms, epigenetic alterations and xenobiotics accumulated in the body. Therefore, each patient has intolerances to different toxic substances and active ingredients of different drugs.*

*Xenobiotic intolerance is multisystemic. Like all complex diseases, no single marker can characterize it, as in Hashimoto's thyroiditis, diabetes and G6PD deficiency. Essentially, xenobiotic intolerance is defined by: enzymatic deficit of genes responsible for toxics detoxification and drugs metabolization, intoxication by xenobiotics present in patients' blood samples, tissues and organs, and chronic inflammation with symptoms involving multiple organ systems.*

**Keywords:** *Xenobiotics intolerance, multi-drug intolerance, genetic polymorphisms, epigenetic alterations, intoxication.*

**■ Premessa**

L'intolleranza agli Xenobiotici è una patologia, cronica e irreversibile,<sup>1</sup> associata a sindrome immunoneurotossica (neuropatia tossica, encefalopatia tossica) e iperreattività delle vie aeree, aggravata dall'incapacità di metabolizzare anche molti farmaci di sintesi<sup>2,3,4,5,6</sup>. Presuppone deficit enzimatico e accumulo di sostanze tossiche nell'organismo del paziente. È anche definita IC (Intolleranza Chimica) e TILT (acronimo inglese di "perdita di tolleranza indotta da sostanze tossiche")<sup>4</sup>.

I pazienti presentano quadri sintomatologici differenti in relazione a:

- mutazioni/polimorfismi genetici (varianti genetiche intervenute nel corso dell'evoluzione umana),
- meccanismi epigenetici (influenzano l'espressione genica, includono Metilazione del DNA e Acetilazione dell'istone),
- xenobiotici (sostanze estranee all'organismo, di origine naturale o di sintesi, come metalli pesanti, farmaci, pesticidi, inquinanti ecc.) accumulati nell'organismo<sup>7,8</sup>.

Pertanto, ogni paziente ha intolleranze a sostanze tossiche e principi attivi di farmaci differenti<sup>4,9</sup>.

Mutazioni e polimorfismi indicano l'incidenza della varianti genetiche presenti nella popolazione. Si definisce mutazione quando si verifica in meno del 1% della popolazione mentre i polimorfismi dovrebbero avere un'incidenza compresa fra 1% e 2% della popolazione. Spesso però le varianti sono presenti in percentuali molto più alte. Qualunque sia l'incidenza, entrambi indicano anomalie nell'attività enzimatica di un gene. Anomalie che possono interessare entrambi gli alleli (gene omozigote mutato, gene deleto o nullo) o un solo allele (gene mutato in eterozigosi).

## ■ Genetica e farmacogenetica

Le mutazioni genetiche - riscontrate in pazienti con intolleranza agli xenobiotici - sono indicative dell'incapacità di metabolizzare sostanze tossiche e riguardano essenzialmente alcune categorie di geni (PON1, CYP2D6, NAT2, GSTM1, GSTT1, GSTP1, UGT1A1, SOD, CAT solo per citarne alcuni)<sup>4,5,10,11</sup>.

Tali mutazioni sono in gran parte oggetto di studio della farmacogenetica<sup>12,13</sup>, che indaga la tossicità dei farmaci in relazione ai polimorfismi genetici; in particolare, la ricerca scientifica attesta l'importanza dei marker farmacogenetici nelle terapie antitumorali.

Un problema rilevante che si presenta nella gestione del trattamento farmacologico antitumorale è la variabilità della risposta agli effetti tossici nei pazienti, clinicamente omogenei, sottoposti allo stesso farmaco, con gli stessi dosaggi<sup>14,15</sup>. La genetica interviene a spiegare il perché in alcuni pazienti si ottiene una marcata riduzione delle cellule tumorali, in altri nessuna efficacia, in altri ancora nessun effetto terapeutico e pesanti effetti collaterali fino a provocare il decesso nei casi di grave intolleranza ai principi attivi e/o agli eccipienti del farmaco somministrato<sup>14,15</sup>.

Poiché gli enzimi necessari al corretto metabolismo dei farmaci sono anche in grado di scindere e metabolizzare alcuni xenobiotici - ad esempio gli enzimi dei geni della glutatione transferasi GSTM1, GSTP1 e GSTT1 sono fondamentali per la detossificazione da solventi, pesticidi, idrocarburi aromatici policiclici, steroidi e metalli pesanti - la ricerca scientifica sulla farmacogenetica e

**Fig. 1 Fasi di disintossicazione**

Gli xenobiotici possono provenire da fonti esterne - inalate, ingerite e assorbite per contatto - come ad esempio medicinali e medicazioni, pesticidi, tossine vegetali, inquinanti, muffe. Ma possono anche essere presenti xenobiotici da fonti interne all'organismo come ad esempio prodotti di degradazione degli ormoni, neurotrasmettitori, prodotti di ossidazione dei lipidi (come la malondialdeide).

Nella I Fase sono implicati soprattutto i geni del citocroma P450 ma anche altri come i geni PON 1, i geni SOD3, HFE. Gli enzimi prodotti da questi geni metabolizzano le tossine (xenobiotici) e le trasformano in metaboliti.

Nella II Fase sono implicati i geni NAT, UGT, GST, SOD, VDR, APO, HTR2A, DAO, NOD2, CAT, MTHFR, MTR, MTRR, COMT, SULT1A, G6PD e altri. L'attività enzimatica di questi geni è fondamentale: si legano ai metaboliti per renderli solubili in acqua. I metaboliti sono più tossici degli xenobiotici di provenienza.

I derivati, solubili in acqua, vengono eliminati attraverso i reni con l'urina, attraverso la pelle con il sudore, attraverso la bile e l'intestino con le feci. Alcuni pazienti hanno difficoltà anche nell'eliminazione, tanto che alcuni ricercatori la considerano come III Fase di disintossicazione dell'organismo. (<http://www.mthfrsupport.com> - <https://www.geneticlifefhacks.com/liver-detox-genes/>)

sulla genetica in generale è utile per la comprensione dell'intolleranza agli xenobiotici, per definire l'eziologia, per individuare terapie mirate e personalizzate<sup>16</sup>, per la prevenzione<sup>2,8</sup>.

Senza attività enzimatica specifica le sostanze tossiche, oltre a non essere scisse e metabolizzate, non vengono eliminate (attraverso sudore, feci e urina) e si depositano negli organi e nei tessuti; creano nel tempo intossicazione cronica, alterazioni epigenetiche, sofferenza cellulare e infiammazioni multiorgano<sup>5</sup>.

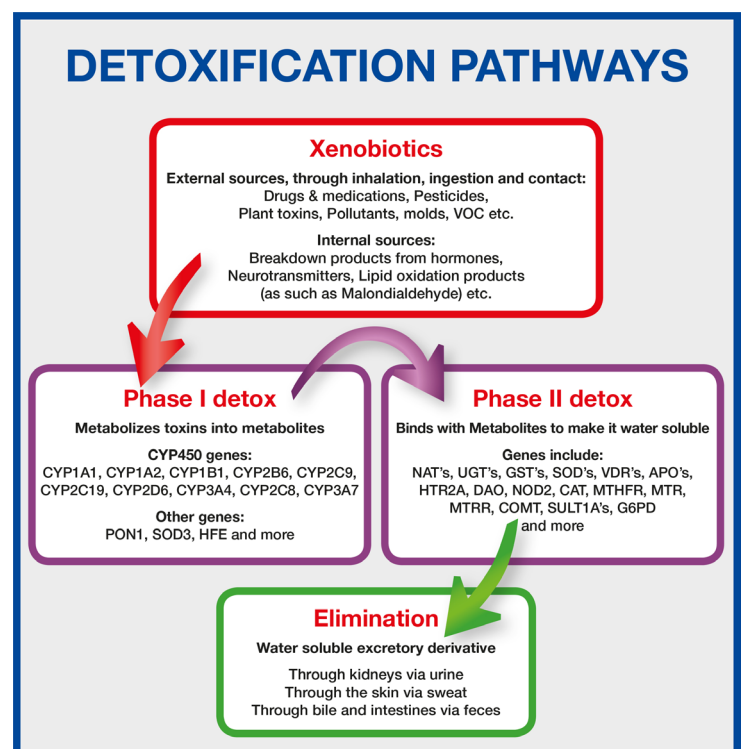
In alcuni pazienti con intolleranza agli xenobiotici si sono potuti riscontrare numerosi polimorfismi genetici - implicati nella Fase I di disintossicazione e nella Fase II di detossificazione<sup>13</sup> - che attestano la reale incapacità a metabolizzare xenobiotici. [Fig 1 - Detoxification Pathways]

È evidente che se non fossero stati esposti a sostanze tossiche - in misura acuta o semplicemente in quantità minime ma in modo sistematico - non avrebbero mai sviluppato la malattia, mentre l'incapacità di metabolizzare farmaci (Intolleranza Multifarmaco) si palesa fin dalla nascita, soprattutto in presenza di mutazioni in omozigosi.

## ■ Epigenetica

Le sostanze tossiche - inalate, ingerite o assorbite per contatto - hanno la capacità di legarsi al DNA.

A differenza delle mutazioni genetiche, i meccanismi epigenetici (epigenetico letteralmente significa "sopra i geni") intervengono sulle proteine - gli istoni - su cui si avvolge il DNA e ne determinano la forma e il funzionamento. I meccanismi epigenetici controllano l'espressione genica, senza modificare la sequenza del



DNA<sup>14,17,18</sup>.

Le modifiche epigenetiche più comuni avvengono per metilazione e per acetilazione.

Nella metilazione alcuni nucleotidi del DNA vengono modificati mediante l'aggiunta di un gruppo metile -CH<sub>3</sub>. Ne consegue l'inattivazione di una particolare regione di DNA. Porzioni di DNA metilate sono stati evidenziati anche nelle cellule tumorali<sup>13,14</sup>.

La maggior parte dei meccanismi epigenetici riguarda i modelli di metilazione che agiscono bloccando o consentendo l'espressione dei geni lungo il filamento del DNA.

I modelli di espressione devono rispondere a sfide ambientali, a cambi di stile di vita, ai numerosi meccanismi di reazione del metabolismo umano, adeguandosi alle nuove esigenze.

Un addotto su un gene di solido riduce o blocca la sua attività enzimatica. Un addotto nei pressi di un gene può invece portare ad un eccesso dell'espressione.

Non necessariamente un addotto su un gene può anche interferire con il modello di metilazione, cioè col modello dell'espressione genica.

In alcuni casi gli addotti possono determinare conseguenze significative. I metaboliti del benzene, ad esempio, sono capaci di avviare meccanismi irreversibili, anche quando il metabolita non è più presente nell'organismo. Il "cambiamento" viene trasmesso alle cellule figlie e l'espressione genica continua a risentirne come se l'esposizione al benzene fosse ancora in corso. Tali cambiamenti hanno implicazioni notevoli in relazione ad agenti cancerogeni.

I meccanismi di riparazione del DNA, che non riescono a far fronte al danno iniziale, non possono essere trasmessi alle cellule figlie perché il "nuovo" modello epigenetico viene percepito come la norma. Gli addotti talvolta si legano a geni che influenzano questi anomali meccanismi.

I cambiamenti nei modelli di metilazione risultanti dall'interazione chimica con il DNA in aree non geniche, possono interessare anche uno o più cromosomi<sup>18</sup>.

Nell'acetilazione le proteine dell'istone, legato al DNA, si modificano per aggiunta di gruppi acetile -CH<sub>3</sub>CHO. Tale alterazione ha come conseguenza la perdita di interazione tra DNA e istone; è associata ad un aumento di espressione dei geni<sup>17</sup>.

La modifica dei processi di aggiunta e rimozione dei gruppi acetile dal DNA è oggetto di ricerca finalizzata a possibili nuove terapie antitumorali.

Entrambe - mutazioni genetiche e alterazioni epigenetiche - sono trasmissibili attraverso il meccanismo dell'eredità transgenerazionale (ETI).

## Stato infiammatorio

Le persone con predisposizioni genetiche (mutazione dei geni preposti alla disintossicazione da agenti tossici), nel corso della loro vita accumulano nell'organismo le sostanze che non sono in grado di metabolizzare (per la totale assenza di enzimi specifici), o nei confronti delle quali sono metabolizzatori lenti (carenza enzimatica specifica)<sup>15</sup>.

Il meccanismo è in tutto simile al deficit dell'attività

enzimatica del gene G6PD (deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi, noto anche con la riduttiva denominazione di favismo): chi presenta una lieve carenza enzimatica nel corso della sua vita accumula le sostanze naturali e i principi attivi di alcuni farmaci di sintesi. Un metabolizzatore lento è in grado di scindere solo una quantità limitata di sostanze che, pur non essendo tossiche per la generalità delle persone, lo diventano in modo eclatante quando superano il limite di tollerabilità, oltre il quale si manifesta la patologia.

Chi presenta una grave carenza enzimatica ha un'intolleranza talmente elevata da percepire anche le sostanze volatili in quantità ridottissime. Non è "l'odore" a creare evidenti stati di malessere ma le molecole volatili, sprigionate da frutti, piante e pollini, che il malato grave percepisce attraverso l'iperosmia sviluppata dall'organismo come meccanismo di difesa.

Analogamente, l'intolleranza agli xenobiotici è una reazione a molecole tossiche e non agli odori<sup>10,11</sup>. Queste molecole tossiche sono denominate VOC o COV, acronimo di Composto Organico Volatile; comprendono sia sostanze di origine naturale che sostanze di sintesi (come nel caso di deficit di G6PD).

Il limite oltre il quale si palesa la malattia, caratterizzata da intolleranza totale o parziale a determinate sostanze, è funzione in ciascun individuo: della capacità di disintossicarsi, del livello di esposizioni a sostanze tossiche, di eventuali carenze nutrizionali, dei polimorfismi genetici e dei cambiamenti epigenetici<sup>19</sup>.

Tuttavia, la larga diffusione degli xenobiotici mette a rischio anche persone che non hanno predisposizioni genetiche; nessuno è immune dai danni epigenetici e un'intossicazione cronica può, di fatto, innescare lo stesso processo infiammatorio tipico dell'intolleranza agli xenobiotici.

L'esposizione a sostanze tossiche provoca nell'organismo un aumento di ossido nitrico (NO Nitric Oxide) che, attraverso un processo di ossidazione, produce perossinitrito (ONOO- Peroxynitrite) e avvia un ciclo vizioso biochimico denominato NO/ONOO- (meccanismo attraverso il quale, a partire dall'ossido nitrico, si producono sostanze che ne stimolano altre fino a incrementare ancora l'ossido nitrico) responsabile della cronicità della malattia<sup>10,11</sup>.

In sintesi, l'ossido nitrico per ossidazione produce perossinitrito che, a sua volta, crea sofferenza cellulare e innesci fenomeni responsabili di ulteriore produzione di ossido nitrico.

La sofferenza cellulare (stress ossidativo) stimola anche le citochine infiammatorie e diversi enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico.

Studi su animali hanno evidenziato che alcune sostanze tossiche (come pesticidi, solventi organici e composti correlati, mercurio, solfuro di idrogeno e monossido di carbonio) producono nel corpo una risposta abnorme del recettore NMDA (N-Methyl-D-Aspartate, recettore ionotropico dell'acido glutammico, presente sulla membrana delle cellule nervose) e un'elevata attività del recettore TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid1, recettore di membrana attivato dalla capsaicina

o da temperature  $>42^{\circ}\text{C}$ )<sup>5,10,11</sup>.

Nell'intolleranza agli xenobiotici sono pertanto noti i meccanismi di sensibilizzazione neurale e di infiammazione neurogenica<sup>2,6,10,11,20,21</sup>. Questi meccanismi agiscono localmente, in diversi apparati (respiratorio, cardiocircolatorio, digerente, tegumentario, renale) e sistemi del corpo (neurologico, muscolo scheletrico, endocrino-immunitario), con grande variabilità di sintomi nei pazienti<sup>6,21</sup>. La gravità dei sintomi è esacerbata da esposizioni tossiche.

Recenti studi indicano la sensibilizzazione dei mastociti, con rilascio di mediatori, come meccanismo biologico plausibile alla base dell'intolleranza agli xenobiotici: un processo patologico indotto da queste cellule sentinella - componenti critici altamente evoluti del sistema immunitario cellulare - capaci di effettuare una vasta gamma di risposte infiammatorie (mediatori) per far fronte a gravi minacce. I mastociti hanno memoria degli invasori del passato (fenomeno di sensibilizzazione). Da tempo siamo consapevoli della capacità dei mastociti di indurre anafilassi in risposta a punture d'api o ad altri allergeni in individui precedentemente sensibilizzati. In modo analogo i mastociti entrano in azione quando l'attacco esterno è rappresentato da sostanze tossiche che superano il livello di tollerabilità dell'organismo del paziente<sup>4,22</sup>.

### Evidenze cliniche

Le mutazioni genetiche - ovvero l'assenza o la carenza di attività enzimatiche e la sovraespressione dei geni - sono oggetto di analisi specifiche presso strutture pubbliche e private accreditate (fra le quali l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma - U.O.D. Diagnostica molecolare avanzata e il laboratorio Genoma di Roma e Milano).

Gli esami genetici individuano i geni mutati sia in omozigosi (grave compromissione dell'attività enzimatica, entrambi gli alleli sono mutati) che in eterozigosi (carenza enzimatica, la mutazione interessa un solo allele) e i geni deleti (nulli/non trascritti, nessuna attività enzimatica). [figg. 2 e 3 - Genetic Mutations Pt 1, Pt 2 e 3] Nei pazienti con intolleranza agli xenobiotici offrono importanti indicazioni sui farmaci di sintesi che si rende necessario assumere (ad esempio anestetici in caso di intervento chirurgico) e sulle sostanze che non si è in grado di metabolizzare, anche naturali.

Pertanto, gli esami genetici sono utili per individuare le carenze enzimatiche che compromettono la disintossicazione da sostanze tossiche - con conseguente accumulo nell'organismo - e le carenze enzimatiche che inficiano il corretto metabolismo di alcuni farmaci<sup>12,15</sup>. Nel caso dei farmaci, l'accumulo di metaboliti è preceduto dall'incapacità di scindere il principio attivo. Conseguenza immediata è che non si hanno gli effetti terapeutici voluti: inefficacia del farmaco (o ridotta efficacia) e intossicazione da farmaco (e/o accumulo di metaboliti) come effetto secondario.

Nei pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici sono presenti carenze enzimatiche che inficiano il corretto metabolismo di numerosi farmaci (Intolleranza Multi-

farmaco - IM). La condizione di IM è presente sin dalla nascita e necessita di terapie personalizzate<sup>12,13,16</sup>.

Alterazioni epigenetiche possono essere evidenziate dal test degli addotti del DNA<sup>7,18</sup>. Gli addotti del DNA sono sostanze chimiche legate al DNA genomico. La fonte delle sostanze chimiche può essere esogena (xenobiotici) o endogena (compresi i metaboliti degli xenobiotici). L'effetto del danno al DNA dipende dalla posizione dell'addotto sul DNA: se posizionato su un gene di solito riduce o blocca l'espressione di quel gene, se posizionato sulla regione promotrice di un gene può portare alla sovraespressione di quel gene; un addotto può inoltre bloccare i meccanismi di riparazione del DNA e può interferire con il modello (pattern) di metilazione. Il modello di metilazione sul DNA funge da modello per l'espressione genica, bloccando o consentendo l'espressione di diversi geni lungo il filamento di DNA<sup>17,18</sup>.

L'esame degli addotti mette in evidenza le sostanze tossiche presenti nel DNA<sup>7</sup>, la quantità rilevata (ng/ml blood), identifica la posizione dell'addotto e indica se è associato a uno specifico gene o a porzioni di DNA. Rileva anche le metilazioni e i prodotti dell'ossidazione della membrana cellulare, come ad esempio la malondialdeide. [Fig. 4 - Epigenetic Alterations]<sup>7,17,23</sup>

La malondialdeide è una sostanza, indicativa di intossicazione endogena, prodotta dall'organismo in seguito a ossidazione della membrana cellulare (stress ossidativo). È stata rilevata anche nel DNA di bambini che vivono vicino a un polo petrolchimico<sup>23</sup>.

Le alterazioni epigenetiche, se si interviene in tempo con un "evitamento" mirato<sup>4</sup> (ovvero esclusione totale della sostanza tossica che ha determinato il danno al DNA), possono essere reversibili<sup>17</sup>. Ciò è di fondamentale importanza sia nella terapia dei malati di intolleranza agli xenobiotici sia nei pazienti affetti da tumori. In alcuni casi, i danni epigenetici sfuggono ai meccanismi di riparazione del DNA e le conseguenze possono essere gravi come in una mutazione genetica<sup>24</sup>.

La presenza di metalli pesanti è individuata non solo da addotti del DNA ma anche nelle metallothioneine in cui si rilevano le percentuali di ogni singolo metallo tossico, le percentuali di zinco e rame e lo scompenso metabolico determinato dall'alterazione del normale rapporto zinco/rame.

Normalmente, circa il 40% del metallo totale sulla metallothioneina è zinco. Il rame rappresenta la maggior parte del restante 60%. Quando presenti, i metalli tossici possono sostituire lo zinco o il rame, ma una scarsa disponibilità di zinco e la presenza di alterazioni infiammatorie portano anche a uno scarso valore del rapporto zinco:rame (dal referto "Blood metallothionein studies"). [Fig. 5 - Metallothionein]

I metalli pesanti sono individuati anche dal Mineragramma del capello che mette in evidenza la forte carenza di oligoelementi nutrizionali che caratterizza l'intolleranza agli xenobiotici rispetto ai casi di sola intossicazione. L'esame non è esaustivo dell'accumulo di

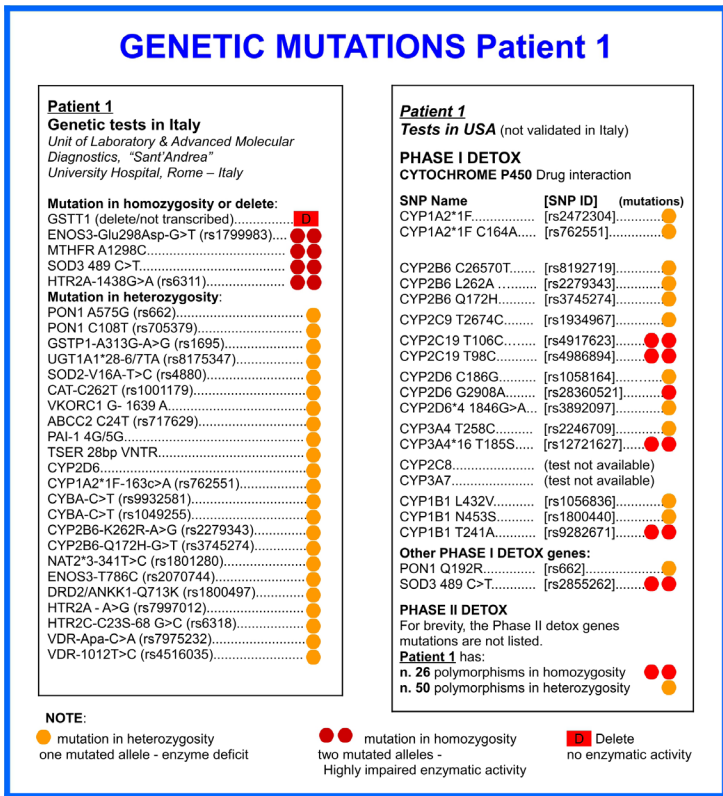


Fig. 2 Esami genetici del Paziente 1

Fig. 2 Esami genetici del Paziente 1

A sinistra sono riportate le mutazioni genetiche riscontrate dagli esami, su campione ematico, eseguiti in Italia presso U.O.D. Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma.

A destra sono riportati tutti i geni mutati evidenziati da esami genetici eseguiti in USA. Sono stati suddivisi secondo la Fase I e Fase II di disintossicazione. Non sono stati elencati i geni mutati relativi alla Fase II per brevità. Il paziente 1 presenta infatti 26 geni mutati in omozigosi e 50 geni mutati in eterozigosi relativi alla Fase II di disintossicazione.

La mutazione in omozigosi implica che entrambi gli alleli del gene siano mutati e pertanto è compromessa l'attività enzimatica. I geni deleti o nulli non sono stati trascritti nel DNA pertanto non hanno attività enzimatica. Le mutazioni in eterozigosi interessano un solo allele e implicano una ridotta attività enzimatica.

Fig. 3 Esami genetici dei Pazienti 2 e 3

A sinistra sono riportate le mutazioni genetiche riscontrate dagli esami, su campione ematico, eseguiti in Italia presso U.O.D. Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma (Pz 2 e Pz 3) e presso il Laboratorio Genoma di Roma (Pz 2). A destra sono riportati tutti i geni mutati evidenziati da esami genetici eseguiti in USA dal Pz 2. Il paziente 2 presenta 30 polimorfismi in omozigosi e 57 polimorfismi in eterozigosi relativi alla Fase II di disintossicazione. Si è evitata l'elencazione dato l'elevato numero di mutazioni.

Oltre a mutazioni in eterozigosi e in omozigosi, è presente una mutazione UM che implica un metabolismo ultra rapido.

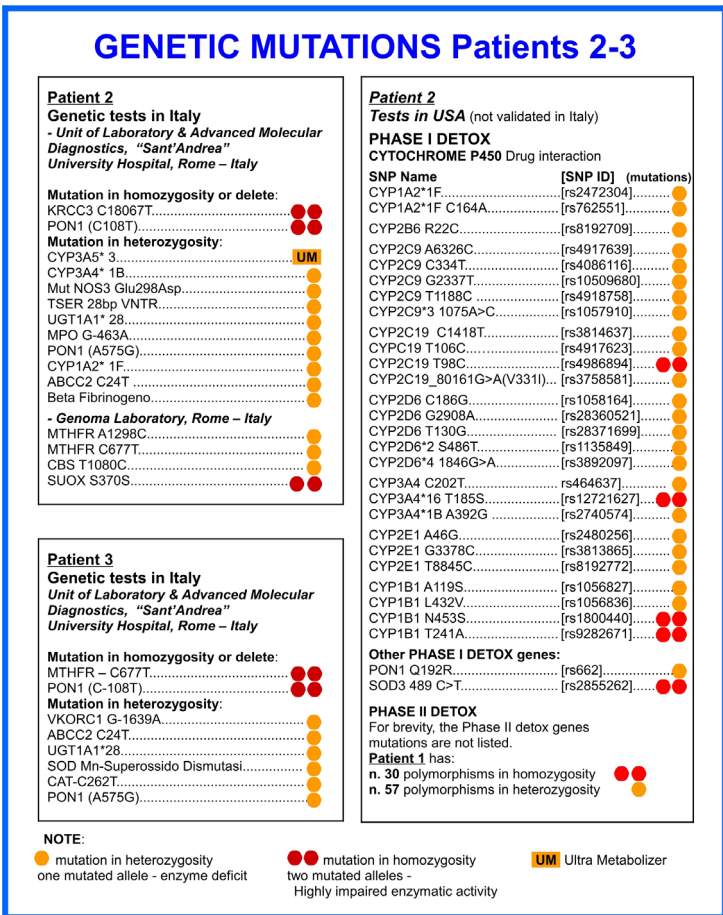


Fig. 3 Esami genetici dei Pazienti 2 e 3

metalli tossici anche su altri apparati e organi; l'assorbimento di alcuni metalli è infatti limitato nel capello. [Fig. 6 - Other Toxicological Tests]

La presenza di metalli pesanti depositati negli organi è evidenziata anche da esami delle urine prima e dopo trattamenti detossificanti.

Gli xenobiotici (metalli, sostanze chimiche, funghi e muffe, silicioni, pesticidi, detersivi, plastiche, battericidi) sono rilevabili dal test di sensibilità linfocitaria che individua quantitativamente la presenza delle sostanze tossiche testate, i valori bordenline e i valori che creano la sofferenza dei linfociti. Quando i linfociti sono esposti a un alto livello di sostanza tossica le risposte includono il rapido passaggio di calcio intracellulare. [Fig. 7 - Lymphocyte sensitivity tests]

Lo stress ossidativo e lo squilibrio della membrana cellulare è evidenziato dal Flat Profile presso il C.N.R. (Centro Nazionale delle Ricerche) di Bologna.

La sofferenza cellulare dovuta a scarso apporto di ossigeno alle cellule (forte squilibrio della membrana cellulare) può essere rilevato anche da sostanze aldeidi - prodotte dall'ossidazione della membrana lipidica - presenti fra gli addotti del DNA (malondialdeide).

Il test specifico su iperventilazione e anidraasi carbonica dei globuli rossi misura l'attività della CA (carbonic Anidrase) e la proteina CA nei globuli rossi. Un basso rapporto riflette l'iperventilazione cronica nei due mesi precedenti al prelievo, ma non indica la causa. Addotti del DNA che inficino la normale attività del gene CA sono causa di iperventilazione. [Fig. 8 - Hyperventilation & Red Cell Carbonic Anhydrase]

L'iperventilazione - legata all'inibizione degli enzimi del gene CA - è spesso attribuita a "crisi di panico".

Il test dell'anidraasi carbonica è utilizzato per indagare sugli effetti della carenza dell'enzima in diverse patologie<sup>25,26</sup>.

### EPIGENETIC ALTERATIONS

Patient 1	Patient 2
<b>DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)</b> <b>Malondialdehyde</b> ..... Non-gene area <b>Nickel complex</b> ..... Carbonic anhydrase1 gene <b>Nickel complex</b> ..... GST1 gene area <b>Aluminium (anion)</b> ..... PTPN22 gene <b>Octoxynol</b> ..... NAP-2 gene  Comments: DNA- associated Zinc = 18 ng/ml (reference 21-74)  About tree years later in the same patient: <b>DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)</b> <b>Nickel complex</b> ..... Non-gene area  Comments: DNA- associated Zinc = 25 ng/ml (reference 21-74)  The patient recover the functionality of the Carbonic anhydrase gene, PTPN22 gene and NAP-2 gene through detoxifying treatments and targeted avoidance.	<b>DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)</b> <b>Perborate complex</b> ..... NAT-2 gene <b>P-phenylene diamine</b> ..... Ribonucleoside-2P reduct  Comments: DNA- associated Zinc = 24 ng/ml (reference 21-74)  <b>Patient 3</b> <b>DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)</b> None found, but see comments  Comments: DNA- associated Zinc = 25 ng/ml (reference 21-74) DNA-methylation: <b>very poor methylation patterns on chromosome 1, 4 and 17.</b>

Fig. 4 Danni epigenetici - Addotti del DNA nei Pazienti 1, 2 e 3

### METALLOTHIONEIN

Patient 1
zinc=14%, copper=68%, nickel=7%, aluminium=5%, mercury=4% and antimony=2%.  Tree years later in the same patient, through detoxifying treatments and targeted avoidance, aluminium, mercury and antimony are not present: zinc=32%, copper=65% and nickel=3%.  <b>Patient 2</b> zinc=27%, copper=68% and aluminium=5%.  <b>Patient 3</b> zinc=23%, copper=68%, aluminium=5% and chromium=3%. There is also a trace of mercury.  <b>Note:</b> Normally, around 40% of the total metal on blood metallothionein is zinc. Copper accounts for most of the remaining 60%. When present, toxic metals can displace zinc or copper but poor zinc-availability and the presence of inflammatory changes also lead to a poor zinc:copper ratio.

Fig. 5 Metallothioneine - Pazienti 1, 2 e 3

## Other TOXICOLOGICAL TESTS

Naples University Federico II  
Pharmacy Department

Patient 3		
WHO-TE (pg/mL)*	Policlorobifenili (sangue)	S9 (pg/mL)
nd	3,4,4',5 Tetracloro Bifenile	0,000125
nd	3,3',4,4' Tetracloro Bifenile	0,000214
0,00018	2',3,4,4',5 Pentacloro Bifenile	0,00025
0,01571	2,3',4,4',5 Pentacloro Bifenile	0,01463
0,0059	2,3,4,4',5 Pentacloro Bifenile	0,0087
0,00308	2,3,3',4,4' Pentacloro Bifenile	< LOD
0,1	3,3',4,4',5 Pentacloro Bifenile	< LOD
0,000436	2,3',4,4',5,5' Esacloro Bifenile	< LOD
0,06675	2,3,3',4,4',5 Esacloro Bifenile	0,05936
0,0131	2,3,3',4,4',5' Esacloro Bifenile	0,0136
0,008	3,3',4,4',5,5' Esacloro Bifenile	< LOD
0,00179	2,3,3',4,4',5,5' Eptacloro Bifenile	< LOD

Rifer. capelli (ug/g)*	Metalli	C9 (ug/g)
nd	Alluminio	96,23
nd	Antimonio	< LOD
0,003 0,52	Arsenico	1,24
nd	Bario	0,07
0,004 0,40	Cadmio	0,32
0,43 1,77	Cromo	2,09
nd	Ferro	321
nd	Litio	0,18
nd	Mercurio	4,21
0,03 4,94	Nichel	2,45
0,26 24,4	Piombo	45,20
nd	Rame	14,32
nd	Selenio	< LOD
nd	Stronzio	< LOD
nd	Zinco	651,1

Rifer. sangue (ug/L)*	Metalli	S9 (ug/L)
5,93-33,3	Alluminio	55,1
0,07-0,94	Antimonio	0,88
0,4-11,9	Arsenico	12,5
0,50-2,40	Bario	1,53
0,25-1,97	Cadmio	2,54
0,12-1,07	Cromo	0,47
453-519-646-491	Ferro	531-210
0,20-1,87	Litio	0,58
1,7-9,9	Mercurio	13,6
0,14-2,13	Nichel	3,72
12,8-79,5	Piombo	92,5
686-1.157	Rame	984
85,4-277	Selenio	291
0,63-2,61	Stronzio	3,28
5.189-8.337	Zinco	11.764

Fig. 6 Analisi Tossicologiche su campione ematico e capelli - Paziente 3

Fig. 4 Danni epigenetici - Addotti del DNA nei Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico degli Addotti del DNA individua gli xenobiotici legati al DNA causa di alterazioni epigenetiche. Nel Paziente 1 sono presenti Malondialdeide (sostanza tossica prodotta dall'ossidazione della membrana cellulare), Nichel, Alluminio e Ottossinolo. Il Paziente 1 presenta un valore di Zinco associato al DNA molto basso e fuori range. Tre anni dopo lo stesso paziente recupera la funzionalità dei geni Carbonic Anidrase, PTPN2 e NAP-2 grazie a trattamenti detossificanti specifici ed evitamento mirato. Inoltre dagli esami risulta un valore dello Zinco basso ma nel range di riferimento. Nel Paziente 2 sono legati al DNA il Perborato e P-Fenilendiammina. Il valore dello Zinco associato al DNA è basso ma nel range. Nel Paziente 3 non si rileva la presenza di sostanze tossiche specifiche. Il referto mette in evidenza modelli di metilazione molto scarsi nei cromosomi 1, 4 e 17. In questo caso le alterazioni epigenetiche sono estese a 3 cromosomi. Il Paziente 3 presenta un valore dello zinco associato al DNA basso ma nel range. Nei referti sono allegate schede informative sulle sostanze tossiche legate al DNA e sui geni a cui sono legate.

Fig. 5 Metallothioneine - Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico delle Metallothioneine indica la presenza di metalli pesanti nel campione ematico, oltre allo zinco e al rame, e le rispettive percentuali. "Normalmente, lo zinco è circa il 40% del totale dei metalli presenti nelle Metallothioneine, mentre il rame è circa il 60% rimanente. Quando presenti, i metalli pesanti tossici possono alterare le percentuali di zinco e rame. La scarsa disponibilità di zinco e la presenza di alterazioni infiammatorie portano anche a uno squilibrio del rapporto fra zinco e rame". Nel Paziente 1 sono presenti: Nichel al 7%, Alluminio al 5%, Mercurio al 4% e antimonio al 2%. Di conseguenza lo Zinco ha un valore molto basso pari al 14% e il rame supera il range con un valore pari al 68%. Nel Paziente 2 è presente Alluminio al 5% con Zinco al 27% e rame al 68%. Nel Paziente 3 si rileva la presenza di Alluminio al 5%, cromo al 3% e tracce di mercurio, con zinco al 23% e rame al 68%. Il rame, se presente in quantità notevoli, può diventare tossico. In alcuni pazienti è stato rilevato il rame come addotto del DNA con conseguenti alterazioni epigenetiche.

Fig. 6 Analisi Tossicologiche su campione ematico e capelli - Paziente 3

Gli esami tossicologici rilevano la presenza di Policlorofenili nel campione ematico e la presenza di metalli pesanti tossici sia nel campione ematico che nei capelli del Paziente 3.

Le conseguenze causate dagli addotti del DNA sono evidenziate anche da reazioni chemiotattiche dei linfociti [Fig. 9 - Leukocyte Chemotactic Responses].

Lo stato infiammatorio cellulare è indagato anche nel test della Permeabilità Mitocondriale<sup>5</sup>. Quando acqua e soluti passano nella matrice mitocondriale si manifesta un danno alla membrana mitocondriale di solito accompagnato da cambiamento della funzione mitocondriale e della disponibilità di energia. Il danno mitocondriale può essere riparato se si interviene in tempo ma, quando la malattia diventa cronica, i cambiamenti del DNA mitocondriale tendono a essere irreversibili<sup>5,27</sup>.

Queste sono solo alcune delle analisi di laboratorio che evidenziano la causa organica della patologia.

### ■ Casi clinici

Le "Evidenze cliniche" sono supportate da esami eseguiti su tre pazienti a cui è stata diagnosticata la patologia. Gli esami non rappresentano marker diagnostici ma sono un valido aiuto per completare il quadro clinico del paziente<sup>13</sup>.

### LYMPHOCYTE SENSITIVITY tests

Patient 1		Patient 2	
Test substance	Result	Test substance	Result
Mercury (inorganic)	310	Metabisulfite	110
Mercury (organic)	225	Salicylate	140
Nickel	470	Benzoate	85
Cadmium	90	Formaldehyde	90
Aluminium	150	Petrol exhaust	70
Antimony	90	Natural gas	65
Tin	130	Nickel	100
Lead	80	Aluminium	130
Arsenic	160	P-phenylene	410
Titanium	200	Perborate*	320
Metabisulphite	120	Percarbonate*	250
Salicylate	85		
Benzoate	230		
Formaldehyde	135		
Diesel exhaust	90		
Petrol exhaust	140		
Natural gas	80		
Methane	90		
Organophosphates	130		
Octoxynol (DNA adduct)	370		
Lauryl sulphate	115		
Triclosan	190		
Trichlorophenol(s)	280		
Dichlorophenol(s)	170		
Phthalates (group)	100		
Methacrylate	170		
Bisphenol A	300		
Fluoride (anion)	220		
Perborate	330		
Percarbonate	300		
P-dichlorobenzene	140		

Patient 3	
Test substance	Result
Metabisulfite	100
Salicylate	160
Benzoate	120
Formaldehyde	290
Petrol exhaust	80
Natural gas	55
Nickel	170
Chromium(VI)	245
Aluminium	90
Mercury (Inorganic)	160
Mercury (organic)	205

**Comments:**  
intracellular calcium is 140 nmol/l - deducted in the calculation of the above results.  
\* See DNA adducts report.

**Comments:**  
intracellular calcium is 130 nmol/l - deducted in the calculation of the above results.

**Comments:**  
intracellular calcium is rather high at 160 nmol/l - deducted in the calculation of the above results.

Reference intervals:  
up to 100 = normal, 100-200 = borderline, over 200 = definite sensitivity.

To detect the lymphocytes suffering it is necessary to identify the substances to be tested. The active collaboration with the patient is fundamental for their identification.

Fig. 7 Sofferenza dei Linfociti - Pazienti 1, 2 e 3

Fig. 7 Sofferenza dei Linfociti - Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico indica la quantità di xenobiotici presenti nel campione ematico, la presenza e la quantità di calcio intracellulare, la sofferenza (sensibilizzazione) dei linfociti.

Gli intervalli di riferimento sono: Normale < 100 - 100 < borderline < 200 - Sensibilità acquisita > 200.

Per rilevare la sofferenza dei linfociti è necessario elencare le sostanze da testare. La collaborazione col paziente è fondamentale per l'identificazione.

Fig. 8 Iperventilazione e anidraasi carbonica dei globuli rossi - Paziente 1

L'esame tossicologico si è reso necessario per la presenza del Nichel nel gene "Anidraasi Carbonica" e della Malondialdeide fra gli addotti del DNA. I valori sono tutti inferiori a quelli minimi di riferimento e sono indicativi di Moderata iperventilazione. L'inibizione dell'anidraasi carbonica e la conseguente riduzione dell'attività enzimatica, anche senza necessariamente abbassare la concentrazione della proteina, provoca iperventilazione. In questo caso è ridotta anche la concentrazione della proteina. L'iperventilazione, anche quando causata da sostanze tossiche, è spesso attribuita a crisi di panico.

Fig. 9 Reazioni chemiotattiche dei leucociti - Paziente 2

L'esame tossicologico si è reso necessario per la presenza di Perborato nel gene NAT-2. Il Perborato è l'agente ossidante più comune nei detersivi in polvere. Il valore dei Neutrofili risulta molto basso, mentre gli Eusinfili sono alti, entrambi fuori range.

### HYPERVENTILATION & RED CELL CARBONIC ANYDRASE

Patient 1		Reference range
<b>Results:</b>	Red cell carbonic anhydrase activity = 9,3 u/l	18,1-27,1
	Red cell carbonic anhydrase (protein) = 41,3 mg/l	59,5-89,2
	Activity/protein: Ratio = 0,225	0,29-0,45
<b>Interpretation:</b>	<b>Ratio</b> 0,24 - 0,29 0,19 - 0,23 < 0,19	<b>Indications</b> Mild hyperventilation <b>Moderate hyperventilation</b> Severe hyperventilation
<b>Comments:</b>	Inhibition of carbonic anhydrase (CA) leads to hyperventilation (Nickel complex in DNA). So, anything that reduced the activity of the enzyme without necessarily lowering the concentration of the protein results in hyperventilation. In these case the patient also has poor expression of the protein due to DNA adducts.	

Fig. 8 Iperventilazione e anidraasi carbonica dei globuli rossi - Paziente 1

Per la diagnosi sono state prescritte ricerche di laboratorio, fra cui esami tossicologici e genetici, sono stati eseguiti anamnesi, verifiche con questionari specifici (QEESI, BREESI, EESI) ed esame clinico del paziente, anche allo scopo di escludere altre patologie.

Tutti i pazienti in esame presentano sintomi che coinvolgono numerosi "systems": apparato respiratorio, cardiocircolatorio, digerente, tegumentario, renale, sistemi neurologico, muscoloscheletrico, endocrino-immunitario. I sintomi più comuni nei tre pazienti includono: disturbi respiratori, tachiaritmia, disturbi gastrointestinali, dermatite, rash cutaneo, angioedema, coliche renali, violente cefalee, dolori muscolari e articolari, tendiniti, disturbi oculari, iperosmia, astenia, parestesie, insonnia persistente, infiammazione delle mucose e delle prime vie respiratorie, dispnea, congestione nasale con sinusite, edema delle corde vocali con afonia, edema della lingua, edema della glottide.

Tutti i pazienti hanno avuto episodi di intossicazione da farmaco e reazioni avverse ai farmaci, fra cui edema della glottide. Sono tutti pazienti poliallergici.

Ciascun paziente presenta comorbilità con numerose patologie fra le seguenti: asma, laringospasmo, broncospasmo, tiroidite di Hashimoto in ipotiroidismo, vasculite autoimmune, sindrome dell'occhio secco con dislacrimia, osteopenia, osteoporosi, osteomalacia, sindrome di Sjögren, sindrome di Raynaud, psoriasi, artrite reumatoide.

L'elenco si riferisce alle patologie diagnosticate ai tre pazienti.

### LEUKOCYTE CHEMOTACTIC RESPONSES

Patient 2			
Test	Results	Ref. Range	Comments:
Neutrophils	35	80-120	See DNA adducts report (Perborate complex)
Eusinfophils	130	80-120	
Monocytes	110	80-120	

Fig. 9 Reazioni chemiotattiche dei leucociti - Paziente 2



## ■ Conclusioni

L'intolleranza agli xenobiotici è multisistemica<sup>1,28</sup>.

Come tutte le patologie complesse, non può essere un solo marker a caratterizzarla, come avviene nella tiroidite di Hashimoto, nel diabete e nel deficit di G6PD. I test genetici e tossicologici, pur non essendo marker diagnostici, sono un valido aiuto per completare il quadro clinico del paziente, per individuare terapie, per adottare misure preventive mirate e personalizzate e, non ultimo per importanza, definire l'eziologia<sup>13</sup>.

Essenzialmente l'intolleranza agli xenobiotici è definita da: deficit enzimatico dei geni preposti alla detossificazione di sostanze tossiche e alla metabolizzazione dei farmaci<sup>8</sup>, intossicazione da xenobiotici presenti nei campioni ematici, nei tessuti e negli organi dei pazienti e infiammazione cronica, con sintomi che coinvolgono diversi apparati e sistemi del corpo.

L'intolleranza agli xenobiotici è essenzialmente una patologia ambientale: il rischio di sviluppare la malattia dipende dall'interazione tra l'individuo (predisposizione genetica) e l'ambiente circostante (esposizione tossiche).

## Bibliografia

- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S. et al. 1999 MCS consensus statement - article published in the May/June 1999 issue of Archives of Environmental Health, Vol. 54, No. 3, pp. 147-149
- Gianpaolo Guzzi G., Paolo D Pigatto, Anna Ronchi, Diego Dolcetta, Lucia Brambilla, Silvia Ferrucci and Manuela Passoni. Exposure to metals, multiple chemical sensitivity and neurogenic inflammation. 15th Euro Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology, July 02-04, 2018, Berlin, Germany - Journal of Clinical Toxicology, 2018, OMICS, Volume 8 Pag. 86
- Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect.* 1997 Mar; 105 Suppl 2(Suppl 2):417-36. doi: 10.1289/ehp.97105s2417. PMID: 9167975; PMCID: PMC1469804.
- Masri, S., Miller, C.S., Palmer, R.F. et al. Toxicant-induced loss of tolerance for chemicals, foods, and drugs: assessing patterns of exposure behind a global phenomenon. *Environmental Sciences Europe* 33, 65 (2021).
- Tamara Tuuminen, Erkki Antila. Multiple Chemical Sensitivity: The disease is tangible - the reactivity is physiological. LAP LAMBERT Academic Publishing (24 May 2018).
- William J. Meggs. Immunological Mechanisms of Disease and the Multiple Chemical Sensitivity Syndrome. National Research Council (US). Washington (DC): National Academies Press (US); (1992).
- John McLaren Howard. The detection of DNA adducts (Risk factor for DNA damage). A method for genomic DNA, the results and some effects of nutritional intervention. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, Volume 12, 2002 - Issue , Pages 19-31.
- Pigatto PD, Ronchi A, Guzzi G. Chemical Exposure, Risk of Multiple Chemical Sensitivity, and Occupational Safety. *Safety and Health at Work journal*, 2020 Sep;11(3):383-384. doi: 10.1016/j.shaw.2020.05.006. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32995065; PMCID: PMC7502604.
- Eaton KK, Anthony HM (moderators) with Birtwistle S, Downing D, McLaren-Howard J, et al. Multiple chemical sensitivity: Recognition and management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine* (2000) Volume 10, pages 39- 84. British Society of Allergy,
- Martin L. Pall PhD. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological and Sensitivity Mechanisms. *General and Applied Toxicology*, Online © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. General and Applied Toxicology was renamed as General, Applied and Systems Toxicology in 2011 Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.
- Martin L. Pall PhD. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. *Environment and Ecotoxicology. General and Applied Toxicology*, Online © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. General and Applied Toxicology was renamed as General, Applied and Systems Toxicology in 2011 Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
- Galimberti D, Gidaro G.B, Calabrese V, Gelli A, Govoni S. Nutrigenomica ed epigenetica - Dalla biologia alla clinica Edra ed. 2017 Cap. 5,6,7,16
- Ilango S, Paital B, Jayachandran P, Padma PR, Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020 Mar 1;25(6):1058-1109. doi: 10.2741/4847. PMID: 32114424.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):391-396. PMID: 17708140.
- Mosca A, Del Casale A, Borro M, Gentile G, Pomes LM, Padovano A, Fiaschè F, Pinzone V, Rapinesi C, Zoppi T, Brugnoti R, Sani G, Kotzalidis GD, Girardi P, Ferracuti S, Simmaco M, Pompili M. PON1 polymorphisms can predict generalized anxiety and depressed mood in patients with multiple chemical sensitivity. *Per Med*. 2021 May;18(3):255-267. doi: 10.2217/pme-2019-0141. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33728967.
- B.K. Puria, C. Ijehb, J.A. Monro. Removal of DNA adducts - Medical Hypotheses 127 (2019) 11-14
- Nightingale K. Epigenetics. In: Judit Pongracz, Mary Keen Eds. *Medical Biotechnology* (book). Pub: Churchill Livingstone: Elsevier 2009, Chapter 4, pp45-58.
- Molot J, Sears M, Marshall LM, Bray RI. Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health*. 2021 Sep 16. doi: 10.1515/reveh-2021-0043. Epub ahead of print. PMID: 34529912.
- Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Killburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W. Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspectives* (1997) Mar;105 (Suppl 2):531-537. doi: 10.1289/ehp.97105s2531. PMID: 9167992; PMCID: PMC1469802.
- William J. Meggs. The Role of Neurogenic Inflammation in Chemical Sensitivity. *Ecopsychology*. Jun 2017.83-89. Published in Volume: 9 Issue 2: June 1, 2017, Online Ahead of Print: May 9, 2017
- Miller C.S., Palmer R.F., Dempsey T.T., Ashford N.A., Afrin L.P. Mast cell activation may explain many cases of chemical intolerance. *Environmental Sciences Europe* 33, 129 (2021)
- Marco Peluso, Armelle Munnia, Marcello Ceppi, Roger W. Giese, Dolores Catelan, Franca Rusconi, Roger W. L. Godschalk and Annibale Biggeri. Malondialdehyde-deoxyguanosine and bulky DNA adducts in school children resident in the proximity of the Sarroch industrial estate on Sardinia Island, Italy. *Mutagenesis* vol. 28 no. 3 pp. 315-321, 2013
- Ashis K. Basu. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *International Journal of Molecular Science*. 2018 Mar 23; 19(4), 970. doi: 10.3390/ijms19040970. PMID: 29570697; PMCID: PMC5979367
- Sundaram V, Rumbolo P, Grubb J, Strisciuglio P, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency: diagnosis and carrier detection using differential enzyme inhibition and inactivation. *Am J Hum Genet*. 1986 Feb;38(2):125-36. PMID: 3080873; PMCID: PMC1684750.
- Teng, Ying-Hock, Tsai, Hsiu-Ting, Hsieh, Yih-Shou, Chen, Yi-Chen, Lin, Chiao-Wen, Lee, Meng-Chih, Lin, Long-Yau and Yang, Shun-Fa. Elevated erythrocyte carbonic anhydrase activity is a novel clinical marker in hyperventilation syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 47, no. 4, 2009, pp. 441-445. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.102>
- Yang JL, Weissman L, Bohr VA, Mattson MP. Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders. *DNA Repair (Amst)*. 2008 Jul 1; 7(7):1110-20. doi: 10.1016/j.dnarep.2008.03.012. Epub 2008 May 7. PMID: 18463003; PMCID: PMC2442166.
- Damiani G, Alessandrini M, Caccamo D, Cormano A, Guzzi G, Mazzatenta A, Micarelli A, Migliore A, Piroli A, Bianca M, Tapparo O, Pigatto PDM. Italian Expert Consensus on Clinical and Therapeutic Management of Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 27;18(21):11294. doi: 10.3390/ijerph182111294. PMID: 34769816; PMCID: PMC8582949

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΕΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ=

Ἐν, πᾶσι τῶν ἀλλοῶν κερνυοῦνται, βίη  
ἐνὶ ἑαυτοῖσι.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001