

# GENOTOXIC

TEST  
DI MODULAZIONE EPIGENETICA  
PER IL RIEQUILIBRIO  
METABOLICO

NOME  
Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO  
Centro Prova

In collaborazione con



PARCO TECNOLOGICO DELL'UNIVERSITÀ DI BARI

**NOME**

Nome Cognome

**DATA**

gg/mm/aaaa

## I N D I C E

Introduzione

---

Il test

---

L'innovazione del Genotoxic Test

---

Lettura dei risultati del test

---

Ripetizione del test

---

Risultati

---

Il detoxic program come riequilibrio metabolico

---

Approfondimenti

---

I metalli pesanti tossici

---

I polimorfismi genetici esaminati

---

Bibliografia

---

## INTRODUZIONE

Dopo decenni passati a studiare le forme e i livelli di contaminazione dell'atmosfera, dei mari e della terra, i ricercatori stanno rivolgendo ora la loro attenzione ad un'area di inquinamento fin qui troppo trascurata: l'uomo. L'uomo infatti rappresenta un collettore di tutto ciò che inquina l'ambiente e che ritorna come un boomerang direttamente a chi lo ha causato, anche quando si pensa di seguire uno stile di vita sano.

**Attenzione particolare spetta ai metalli pesanti:** la loro presenza non solo predispone a quasi tutte le patologie degenerative, ma si possono annoverare come patologia a sé stante. Ciò significa che si è drammaticamente passati, negli ultimi anni, da un concetto vago di prevenzione a malattia vera e propria che comprende tutta una serie di segni e sintomi.

**Il cuore dell'innovazione nasce proprio dallo studio di questi sintomi che, adeguatamente interpretati, possono indirizzare ad una prevenzione primaria personalizzata.**



**Il Genotoxic test rappresenta l'ultima frontiera della scienza per investigare il connubio AMBIENTE-DNA: innovazione e personalizzazione unite per conoscere gli effetti degli inquinanti sulla salute e prevenirne le conseguenze (malattie cronic-degenerative).**

## IL TEST

Il Genotoxic test è stato messo a punto per valutare

- una condizione di intossicazione cronica da metalli pesanti,
- la predisposizione genetica che permette il loro accumulo e
- la conseguente possibilità di determinare patologie degenerative, nello specifico le malattie cardiovascolari.

Le informazioni che si possono ricavare dal test permettono di delineare un programma alimentare e nutraceutico specifico e mirato per intervenire tempestivamente ed in modo corretto.



Definire un intervento personalizzato consente di frenare l'invecchiamento, ottenendo informazioni precise ed affidabili non solo sugli "aggressori" (i radicali liberi), ma anche sulle proprie capacità di difesa. È possibile identificare integratori e precursori di ormoni naturali in grado di agire a livello dei più sottili meccanismi biologici che regolano l'efficienza degli ingranaggi del nostro organismo. Un altro importante aspetto, non secondario, riguarda la possibilità di intervenire e migliorare le abitudini di vita.

## L'INNOVAZIONE DEL GENOTOXIC TEST



**Il Genotoxic test è il primo test di modulazione epigenetica.**

L'epigenetica studia tutte le forme di regolazione dei geni attraverso processi chimici che non comportano cambiamenti nella sequenza del DNA: si tratta cioè di tutti quei cambiamenti ereditabili dell'espressione genica non dipendenti da modificazioni del DNA ma indotte dall'ambiente.

**In questo processo giocano un ruolo importante i metalli pesanti.**

La compresenza di specifici polimorfismi e di alcuni metalli tossici può determinare l'"accensione" o lo "spegnimento" selettivo di geni attraverso il controllo di processi di metilazione-acetilazione. Questo, a cascata, interferisce con la corretta funzionalità di alcuni enzimi, "macchine" microscopiche che svolgono reazioni chimiche ad alta velocità, fondamentali per una corretta funzione metabolica delle nostre cellule.

**La capacità di bioaccumulare metalli tossici non è uguale per tutti,** da qui l'importanza di un esame in grado di

analizzare quelle variazioni del nostro patrimonio genetico che favoriscono questo accumulo e comprendere il rischio legato all'inquinamento ambientale.



Mentre nell'ultimo decennio gli studi di epigenetica si sono focalizzati prevalentemente sullo studio della patogenesi delle malattie e nell'identificazione di possibili biomarcatori diagnostici circolanti, l'obiettivo più ambizioso per il futuro è di basarsi sull'epigenetica per identificare validi bersagli terapeutici. I recenti sviluppi delle conoscenze e della strumentazione rendono l'epigenetica un campo in rapida evoluzione, auspicabilmente in grado di impattare favorevolmente sulla diagnosi, prognosi e terapia di molte patologie degenerative, in primis neoplasie e malattie cardiovascolari.

## LETTURA DEI RISULTATI DEL TEST

Il test prende in considerazione due specifici ambiti di analisi:



da un campione di **mucosa buccale** è possibile ricavare **informazioni genetiche** con metodica PCR



mediante **analisi del capello** è possibile rilevare una serie di minerali nutrizionali e **metalli pesanti espressi in mg/kg** (Calcio, Magnesio, Sodio, Potassio, Rame, Zinco, Ferro, Fosforo, Selenio, Boro, Manganese, Cromo, Cobalto, Molibdeno, Bario, Litio, Nichel, Mercurio, Cadmio, Piombo, Alluminio, Arsenico)

Sulla base dei valori rilevati il test elabora due indici:

**INDICE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE:** quantifica il rischio di eventi cardiovascolari maggiori sulla base della presenza di determinanti inquinanti ambientali e di determinati geni.

Per tale indice sono stati presi in considerazione 6 metalli (Se, Cr, Hg, Fe, Pb, Mg) e 7 polimorfismi (IL10 A1082G, VDR, BCO1, IL4R-190A/G, IL1betaC-551T, CBST1080C, TNFalfa/G-308A).

La combinazione dei risultati permette di esprimere questo indice con 4 valori: 0 nullo, 1 basso, 2 medio, 3 alto.

Tale indice può variare poiché sono stati presi in considerazioni inquinanti ambientali che possono essere rimossi e alterazioni genetiche la cui attività può essere modulata positivamente da appositi schemi nutrizionali e specifici prodotti nutraceutici.

**INDICE DI BIOACCUMULO:** è un indice qualitativo intensivo che misura la quantità di metalli accumulati dall'organismo dei pazienti in funzione anche del grado dei polimorfismi presenti.

Anche per tale indice sono stati presi in considerazione 6 metalli (Se, Cr, Hg, Fe, Pb, Mg) e 7 polimorfismi (IL10 A1082G, VDR, BCO1, IL4R-190A/G, IL1betaC-551T, CBST1080C, TNFalfa/G-308A). È un indice intensivo che si esprime in decimali da 0 a 1 (0 minimo accumulo, 1 massimo accumulo).

Il così detto indice di "bioaccumulo" è stato ideato come un indice intensivo che misura la tendenza ad accumulare metalli pesanti.

L'integrazione dei 2 indici permette di ottenere uno Score (**SCORE DI DETOXXIC PROGRAM**) quantificabile da 0,1 a 3,9. **Questo Score rappresenta il punto di partenza** che orienterà il medico e/o il nutrizionista verso un programma di disintossicazione personalizzata dei metalli pesanti su base nutrizionale e nutraceutica fino alla rimozione per via endovenosa (Detoxic Program).

In base a tale Score verranno richiesti una serie di esami che confluiranno nel Centro Elaborazione Dati del PST dell'Università di Bari ove degli algoritmi di I.A. coordinati da un gruppo di lavoro multidisciplinare e comprendente medici, biologi nutrizionisti, genetisti, biostatistici, informatici ed analisti, metteranno a punto tale programma nutrizionale personalizzato e corredato dei nutraceutici più funzionali al singolo caso.

### IMPORTANTE!

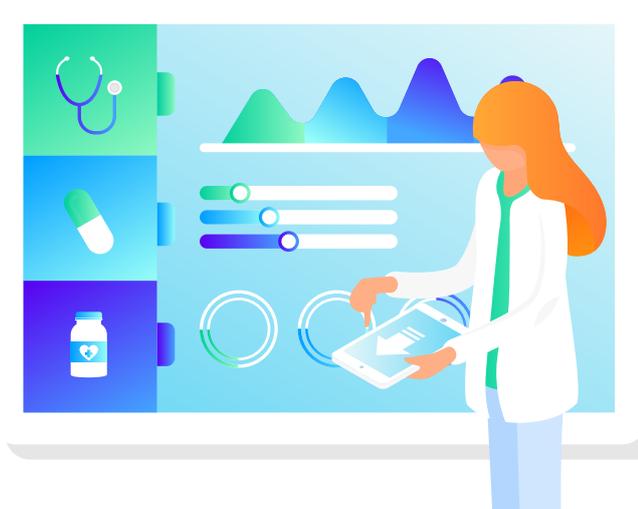
Da sottolineare che poiché il percorso di disintossicazione prevede vari controlli ed un'attenta valutazione clinica soprattutto nei casi più gravi è necessario che il paziente venga seguito da medici e nutrizionisti opportunamente formati.



Il calcolo degli indici prende in considerazione 6 metalli, **si procede comunque all'analisi dell'assetto mineralometrico completo in quanto tali dati rappresentano un'informazione utile al medico/nutrizionista di riferimento per impostare un riequilibrio metabolico idoneo.**

L'utilizzo per il calcolo degli indici solo di alcuni metalli pesanti è legato alla complessità delle elaborazioni algoritmiche in relazione alle caratteristiche numeriche della popolazione esaminata nel lavoro scientifico che è alla base di tale test.

Il continuo accumulo di dati presso il Dipartimento di Ricerca del Parco Scientifico-Tecnologico dell'Università di Bari permetterà l'estensione di tali indici sia ad altri metalli pesanti che agli inquinanti ambientali, come le polveri sottili (PM) la cui correlazione in termini scientifici è già validata ed in continuo aggiornamento.



## RIPETIZIONE DEL TEST

Considerando che gli alimenti, i nutraceutici e le terapie infusionali comportano una modifica degli indici espressi dal test, i parametri possono essere riesaminati nel tempo per valutare l'efficacia dell'intervento. A seconda dello stato di intossicazione, il suo specialista di riferimento le consiglierà quando ripetere il test. Il controllo si limiterà all'esame del capello (non prima di 4 mesi), visto che i risultati genetici non cambiano nel tempo.

**NOME**

Nome Cognome

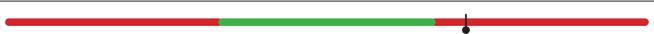
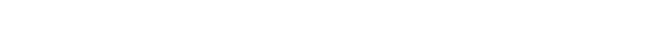
**DATA**

gg/mm/aaaa

# RISULTATI

## I RISULTATI

### ELEMENTI IN TRACCIA

	RISULTATO mg/kg	VALORI DI RIFERIMENTO	
Calcio	<b>960</b>	220-970	
Magnesio	<b>60</b>	20-110	
Sodio	<b>380</b>	40-360	
Potassio	<b>200</b>	20-240	
Rame	<b>15</b>	9-39	
Zinco	<b>90</b>	100-210	
Ferro	<b>15</b>	5-16	
Fosforo	<b>70</b>	110-200	
Selenio	<b>0,5</b>	0,3-1,8	
Boro	<b>2</b>	1,2-2,1	
Manganese	<b>0,5</b>	0,5-3,0	
Cromo	<b>0,03</b>	0,2-0,6	
Cobalto	<b>0,1</b>	0,01-0,03	
Molibdeno	<b>0,05</b>	0,02-0,1	
Bario	<b>2,0</b>	0,2-2,0	
Litio	<b>0,4</b>	0,01-0,3	
Nichel	<b>1,9</b>	0,2-1,5	

### METALLI TOSSICI

Mercurio	<b>0,3</b>	<0.1	
Cadmio	<b>&lt;0,2</b>	<0.2	
Piombo	<b>&lt;0,5</b>	<0.5	
Alluminio	<b>1,2</b>	<1.0	
Arsenico	<b>&lt;0,2</b>	<0.2	

## I POLIMORFISMI GENETICI ESAMINATI I RISULTATI GENETICI

GENE	SNP	GENOTIPO		DESCRIZIONE
CAT	rs1001179	GG		Il genotipo rilevato è correlato con una normale attività della Catalasi.
GPX1	rs1050450	TT		Il genotipo rilevato determina una riduzione dell'attività enzimatica con conseguente aumento del rischio di danno ossidativo.
SOD2	rs4880	TT		Il genotipo rilevato riduce in modo lieve l'attività enzimatica aumentando la suscettibilità ai radicali liberi.
IL-10	rs1800896	GG		Il genotipo rilevato è correlato con una normale attività enzimatica.
IL-1B	rs1143634	CC		L'attività del gene IL1-B risulta normale.
IL-6	rs1800795	CG		Il genotipo rilevato determina un modesto aumento della concentrazione plasmatica della proteina che comporta una risposta immunitaria più intensa.
TNF-A	rs1800629	GG		Normale attività del gene TNF-A.
MTHFR	rs1801133	CC		Il genotipo rilevato è correlato con un normale metabolismo dell'acido folico e livelli plasmatici di omocisteina.
MTHFR	rs1801131	AA		Il genotipo rilevato è correlato con un normale metabolismo dell'acido folico.
COMT	rs4680	GG		Il genotipo rilevato è correlato con una corretta attività del gene COMT. Questa situazione è correlata con una maggiore resistenza allo stress e ad un minor rischio di eventi cardiovascolari.

### RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

**SPIRE**

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott. ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074650

## IL DETOXC PROGRAM COME RIEQUILIBRIO METABOLICO

**IL DETOXC PROGRAM ha come obiettivo la disintossicazione e il riequilibrio metabolico al fine di raggiungere un'età avanzata in Salute e Benessere.**

Si attua tramite l'identificazione di uno Score che ha un valore compreso fra 1,0 e 3,9 e che si ottiene elaborando l'Indice di rischio cardiovascolare e l'Indice di bioaccumulo ricavati dal test.

Resta fondamentale comunque fare sempre indagini di routine età correlate e consultare sempre anche il proprio Medico di fiducia.

**Il suo Indice di bioaccumulo è risultato MEDIO**

**Il suo Indice di rischio cardiovascolare è risultato MEDIO**

**Dai risultati emerge che il suo Score di Detoxic Program è**

**2,5**

Il test ha messo in evidenza la carenza di minerali nutrizionali e l'eccesso di metalli pesanti e l'analisi genomica ha mostrato un grado moderato di aumento del rischio di danno elettrofilo, con disbiosi da leaky gut e aumentata risposta immunitaria.

Nella scheda presente troverà gli allegati descrittivi del test.

Nel suo caso il rischio metabolico e C-V è moderato-severo per l'aumentata espressione delle citochine proinfiammatorie, pertanto consigliamo di integrare il test con il controllo dei fattori di rischio cardio-vascolare (pressione arteriosa, Lipidogramma, omocisteina, Lpa, Vit D, Omega index, Vit A, Vit C, Vit E) ed eventuale gut screening.

L'aumentata espressione delle citochine proinfiammatorie e l'interferenza dei matalli pesanti sul metabolismo cellulare richiedono molta attenzione al suo stile di vita, ricercare alimenti biologici non processati e raffinati, riduzione severa di zuccheri semplici e di qualsiasi edulcorante, aumentare il consumo di vegetali anche praticando il digiuno intermittente per attivare il processo biochimico autofagico.

Fortemente consigliato l'utilizzo dell'estrattore (vedi ricette in allegato).

### **Integrazione nutraceutica consigliata:**

- Aggiungere all'acqua (liscia a basso contenuto di residuo fisso) Sali alcalinizzanti (Acido borico, Cloruro di Potassio, Cloruro di Sodio, Idrossido di Potassio, Molibdato di Sodio diidrato, Selenito di Sodio).
- Omega 3 cps sia di origine animale con rapporto EPA-DHA 2:1 e sia di origine vegetale (Algale e semi di Canapa ricco in DHA).
- Magnesio, Glutazione, Vit D, Vit A, Vit C, Vit E, Niacina, CoQ10

Si consiglia di eseguire un Test da carico dei metalli pesanti.

**Prof. A. I. Galeandro**



**TESTI CURATI DAL Prof. A. I. Galeandro**  
Direttore U.R.Tecnologia Medica PST Università di Bari



## SUPPORTO DEL NUTRIZIONISTA/SPECIALISTA DI RIFERIMENTO

Il nutrizionista/specialista cui si è rivolto è stato formato dai docenti della Scuola "Detoxic One-Healt" per studiare una dieta personalizzata mirata, in grado di combinare la sua anamnesi e le informazioni emerse dal test.

Le lasciamo, come promemoria, qualche consiglio generale utile per ridurre comunque il rischio di eventi cardiovascolari maggiori.



Controllo del peso corporeo attraverso un'alimentazione equilibrata.



Attività fisica regolare.



Utilizzare alimenti della dieta mediterranea come cereali a chicco, legumi, verdura e frutta.



Utilizzare grassi di qualità come un buon olio extravergine d'oliva insieme ad un consumo moderato di semi misti come semi di lino, zucca, girasole ecc..



Poiché tutti i formaggi contengono quantità elevate di grassi è importante scegliere quelli più magri oppure consumare porzioni più piccole.



Limitare il consumo di zuccheri, dolci e bevande gassate. Per appagare il desiderio del sapore dolce è preferibile consumare prodotti da forno piuttosto che caramelle, barrette, cioccolata. Questo perché i prodotti da forno contengono, oltre che gli zuccheri semplici, anche zuccheri complessi (amido) e altri nutrienti. Invece il secondo gruppo di alimenti contiene prevalentemente saccarosio e grassi.



Bere ogni giorno 1,5-lit di acqua in abbondanza, possibilmente con un PH alcalino e con basso residuo fisso.



Limitare il consumo di sale che al di sotto di 6 g al giorno (1 cucchiaino), corrispondente ad una assunzione di circa 2,4 g di sodio, rappresenta un buon compromesso tra il soddisfacimento del gusto e la prevenzione dei rischi legati al sodio.



Limitare l'uso di condimenti alternativi contenenti sodio (dado da brodo, ketchup, salsa di soia, senape e utilizzare, quando disponibili, le linee di prodotti a basso contenuto di sale (pane senza sale, tonno in scatola a basso contenuto di sale).



Consumare solo saltuariamente alimenti trasformati ricchi di sale (snacks salati, patatine in sacchetto, olive da tavola, alcuni salumi e formaggi).



Modico uso delle bevande alcoliche.

**NOME**

Nome Cognome

**DATA**

gg/mm/aaaa



Variare l'alimentazione in base alla stagionalità.

Il principio cardine di una dieta sana ed equilibrata è scegliere un alimento per ogni gruppo alimentare, avendo anche cura di variare abitualmente le scelte nell'ambito di ciascun singolo gruppo. I gruppi alimentari principali, che andrebbero alternati nei vari pasti della giornata, sono:

- a) Cereali a chicco e tuberi sempre in forma intera o integrale: pane, pasta, riso, mais, avena, orzo, farro, patate
- b) Gruppo verdura, legumi freschi, frutta.
- c) Gruppo latte e derivati: latte, yogurt, latticini, formaggi (da preferire il latte parzialmente scremato, i latticini e i formaggi meno grassi)
- d) Gruppo carne, pesce, uova, legumi secchi (da preferire le carni magre e il pesce rispetto a prodotti a maggiore tenore in grassi, quali certi tipi di carne grassa e di insaccati)
- e) Per le uova, infine, un consumo accettabile per soggetti sani è quello di un uovo 2 volte la settimana.



Dare la preferenza agli alimenti di provenienza biologica

**NOME**

Nome Cognome

**DATA**

gg/mm/aaaa

# APPROFONDIMENTI

## I METALLI PESANTI TOSSICI

Sono ormai ubiquitari e possono portare

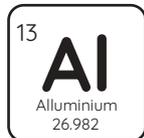
- ad un **avvelenamento acuto**, il più vistoso e peraltro facilmente riconoscibile,
- ad un **avvelenamento cronico**, cioè l'esposizione regolare a dosi tossiche non letali, ma comunque abbastanza importanti da provocare sindromi riconoscibili
- ed infine ad un **sovraccarico tossico**, vale a dire il lento accumulo di sostanze dannose in un organismo non sufficientemente attrezzato a smaltirlo.

Quest'ultimo è il livello che ormai riguarda tutti, quello con cui dobbiamo fare i conti tutti i giorni e che comporta un aumento enorme della produzione di radicali liberi, le molecole-bomba che (quando sono in eccesso) distruggono le cellule e i tessuti, provocando invecchiamento precoce, mutazioni cellulari e tutta una serie di patologie degenerative.

Infine, è fondamentale l'**effetto-soglia**: se un carico tossico, anche pesante, può provocare danni relativamente lievi su un organismo sano, adulto e senza problemi, può invece sbilanciare gravemente un organismo già in equilibrio precario.

## Meccanismo d'azione dei metalli pesanti più comuni

### Alluminio (Al)



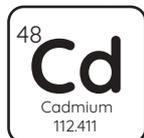
L'alluminio, onnipresente nella nostra vita quotidiana, è uno dei metalli con riconosciuta potenziale pericolosità per la nostra salute, anche considerando la presenza diffusa in molti alimenti e in molti altri prodotti di consumo.

L'alluminio interferisce con diversi processi biologici (stress ossidativo cellulare, metabolismo del calcio, etc.), pertanto può indurre effetti tossici in diversi organi e sistemi: **il tessuto nervoso è il bersaglio più vulnerabile.**

L'alluminio ha una biodisponibilità orale molto bassa nei soggetti sani anche se, per contro, le singole dosi assorbite hanno una certa capacità di bioaccumulo.

Diversi studi hanno messo sotto i riflettori l'alluminio, per la sua neurotossicità, in relazione alla malattia di Alzheimer e di altre malattie neurodegenerative; ciò che sembra provato è che l'alluminio può aumentare la morte neuronale e lo stress ossidativo a livello cerebrale; per cui non va escluso un ruolo nell'aggravare o accelerare i sintomi e/o l'insorgenza di patologie neurodegenerative umane in casi selezionati.

### Cadmio (Cd)



Il cadmio è naturalmente presente nella crosta terrestre.

Viene impiegato per la produzione di batterie, rivestimenti e placcature, stabilizzanti per materie plastiche. Il cadmio arriva all'aria, all'acqua e al suolo dalla produzione e applicazione di fertilizzanti al fosfato, incenerimento di rifiuti e smaltimento.

Esso può accumularsi negli organismi acquatici e nelle colture agricole. Il cadmio può essere trasportato per lunghe distanze nell'atmosfera dal momento che in essa esiste sotto forma di particelle o vapori. Attraverso l'aria può depositarsi sul suolo e nelle acque. I cibi rappresentano la prima fonte di esposizione al cadmio, soprattutto verdure a foglia larga, patate e cereali, arachidi, soia. Le foglie di tabacco assorbono grandi quantità di cadmio da suolo; nei fumatori c'è una concentrazione doppia del metallo rispetto ad un non fumatore. L'esposizione può avvenire anche attraverso l'acqua e l'aria, soprattutto in persone che vivono in zone industriali. L'esposizione al cadmio è stata associata a nefrotossicità, osteoporosi, **neurotossicità, cancerogenicità e genotossicità, teratogenicità, effetti endocrini e riproduttivi.**

### Cobalto (Co)



Il cobalto è presente in natura ed ha proprietà simili al ferro e al nichel. In piccole quantità può essere normalmente ritrovato in rocce, suolo, acqua, piante e animali. Tuttavia, un contributo all'immissione di cobalto nell'ambiente è fornito da incendi boschivi, eruzioni vulcaniche, polvere portata dal vento. Anche le zone industriali ne possono contenere una elevata quantità. L'esposizione al cobalto si verifica attraverso la respirazione o ingerendo cibi e acque contaminate. L'esposizione occupazionale a cobalto avviene principalmente respirando polveri. Ciò comporta effetti dannosi sui **polmoni**, quali asma, polmonite e dispnea. Il cobalto che non viene escreto è distribuito attraverso il sangue in organi e tessuti quali **fegato, reni e ossa**.

### Mercurio (Hg)



Il mercurio viene disperso attraverso la litosfera per evaporazione degli oceani e per l'attività geotermica. Le fonti antropogeniche alimentano la dispersione dei due terzi del totale e comprendono la combustione del carbone e di fossili, la produzione di elettricità e del calore, la produzione di metalli, del cemento, il trattamento dei rifiuti (inceneritori).

Metil-mercurio e dimetil-mercurio sono le due forme più tossiche per l'uomo: sono presenti soprattutto nel pesce, nelle creme e nei saponi. Dagli amalgami dentali viene inalato per valori pari a 3-17 ng/die. Nell'acqua potabile si registrano 25 ng/l e nel suolo 20-625 mcg/kg. I bovini nel ruminare demetilano il metil-mercurio, per cui la loro carne ha una bassa concentrazione di metil-mercurio. Nelle acciughe si registrano fino a 0,085 mg/kg, mentre nel pesce spada e nel tonno 1,2-6,5 mg/kg. I limiti ammessi comprendono: 1 mg/kg in USA e 0,5 mg in Europa.

Gli effetti sulla salute del mercurio elementare ed inorganico comprendono, in caso di avvelenamento acuto a concentrazioni di 1 mg/m<sup>3</sup> di aria: **polmonite, edema polmonare, sofferenza cerebrale, dei nervi, renale e della tiroide con tremore, debolezza muscolare, depressione, alterazioni della personalità, della memoria, rash cutanei, arrossamento mani e piedi, gusto metallico, eccessiva salivazione, orticaria, proteinuria, necrosi tubulare, atassia, ipertensione**.

### Piombo (Pb)



Il piombo atmosferico è alimentato da fonti naturali come le eruzioni dei vulcani e gli incendi delle foreste e da fonti antropogeniche, quali il traffico stradale, le industrie delle costruzioni, dell'acciaio e del ferro, la produzione di elettricità e del calore e le industrie chimiche.

Le particelle sospese nell'atmosfera sono in forma di cloruri, ossidi e solfati. Le sorgenti di piombo sono: erosioni della crosta terrestre, traffico stradale, industrie, pitture al piombo, lattine.

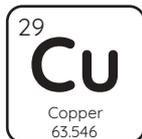
Le stazioni intermedie sono: aria, piante, animali, tabacco, acqua.

Le fonti di esposizione sono: suolo, aria, polvere, alimenti, acqua potabile.

Il terreno cede il piombo con difficoltà alle piante, pertanto la contaminazione viene principalmente dall'aria su verdure a foglia larga, frutta, cereali.

Le patologie causate dal piombo comprendono: **ritardo mentale e dello sviluppo, riduzione dello sviluppo fisico, ritardo della conduzione nervosa, calo dell'udito, ittero, anemia, ipertensione, proteinuria, insufficienza renale, riduzione della conta spermatica, ridotti valori di vitamina D, valori elevati delle protoporfirine, neuropatia periferica, coliche intestinali**.

### Rame (Cu)



Il rame si ritrova nelle rocce, nel suolo, nelle acque, nei sedimenti e, a bassi livelli, nell'aria. È un elemento essenziale per tutti gli organismi viventi ma ad elevate quantità risulta tossico. Può entrare nell'ambiente in modo naturale in seguito ad estrazione oppure può essere rilasciato da industrie che lo utilizzano. Un ulteriore apporto è fornito da scariche, acque reflue domestiche, combustione di rifiuti, produzione di fertilizzanti, vulcani, vegetazione in decomposizione.

Essendo il rame normalmente presente nell'ambiente, l'esposizione può avvenire attraverso la respirazione, l'ingestione di cibi ed acqua, contatto della pelle con suolo e acqua.

In soggetti fortemente esposti come i lavoratori, il rame può entrare nei polmoni attraverso polveri o fumi.

**L'esposizione prolungata alla polvere di rame può provocare irritazione di naso, bocca e occhi, mal di testa, vertigini, nausea e diarrea. Un elevato apporto di rame può causare danni a fegato e reni.**

## I POLIMORFISMI GENETICI ESAMINATI

GENE	SNP	DESCRIZIONE
CAT	rs1001179	La Catalasi (CAT) è un enzima antiossidante localizzato principalmente in organuli cellulari chiamati perossisomi, che catalizza la conversione del perossido d'idrogeno in acqua e ossigeno. Questo enzima svolge quindi il passaggio finale nella inattivazione dei radicali liberi prodotti dal metabolismo cellulare consentendo al nostro organismo di espellere i prodotti finali attraverso le urine, il sudore e la respirazione.
GPX1	rs1050450	L'enzima codificato dal gene GPX1, la Glutazione Perossidasi 1, detossifica i perossidi di idrogeno in combinazione con il Glutazione, proteggendo le cellule dai danni dell'ossidazione svolgendo un ruolo fondamentale nella inattivazione del perossido d'idrogeno, prodotto dall'attività di SOD2 e dannoso per le strutture cellulari.
SOD2	rs4880	Il gene SOD2 codifica per un metallo-enzima chiamato Superossido Dismutasi, localizzato nei mitocondri, in grado di convertire i radicali superossido in perossido d'idrogeno, svolgendo quindi il passaggio iniziale nella inattivazione dei radicali liberi.
IL-10	rs1800896	L'interleuchina 10 (IL-10) è una citochina anti-infiammatoria secreta da alcune cellule immunitarie per modulare l'infiammazione.
IL-1B	rs1143634	La citochina pro-infiammatoria Interleuchina-1 (IL-1) è considerata uno dei principali mediatori coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche.
IL-6	rs1800795	L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria sia acuta che cronica e nella modulazione delle risposte immunitarie specifiche.
TNF-A	rs1800629	Il fattore tumorale di necrosi alfa (TNF-A) è una citochina pro-infiammatoria prodotta principalmente dai macrofagi e coinvolta nell'infiammazione sistemica, E' membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione infiammatoria nella fase acuta.
MTHFR	rs1801133	La metilen-tetraidrolato-reduttasi (MTHFR) è un enzima coinvolto nel processo di metilazione, in particolare nella regolazione dei livelli plasmatici di acido folico (Vitamina B9). Una corretto metabolismo dell'acido folico contribuisce a prevenire altre situazioni di rischio per la salute, ad esempio regolando i livelli ematici dell'aminoacido omocisteina, la cui elevazione risulta associata al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.
MTHFR	rs1801131	
COMT	rs4680	La catecol-O-metiltrasferasi (COMT) è un enzima che insieme alle monoamminossidasi (MAO) degrada le catecolamine. L'attività del gene COMT è stata associata a diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui la pressione arteriosa sistolica, i trigliceridi e i livelli di emoglobina glicata.

## BIBLIOGRAFIA

Random Forests Highlight the Combined Effect of Environmental Heavy Metals Exposure and Genetic Damages for Cardiovascular Diseases

Appl. Sci. 2021, 11, 8405. <https://doi.org/10.3390/app11188405>

Alfonso Monaco, Antonio Lacalamita, Nicola Amoroso, Armando D'Orta, Andrea Del Buono, Francesco di Tuoro, Sabina Tangaro, Aldo Innocente Galeandro and Roberto Bellotti

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Bari, Fondazione Ddclinic Institute Research, Caserta, Italy; Unità di Ricerca di Tecnologia Medica PST, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Agerty HA, Lead poisoning in children., Medical Clinics of North America, (36):1587, 1952

Angle CR and McIntire MS, Lead poisoning during pregnancy. Fetal tolerance of calcium disodium edetate, Am J Dis Child, 108:436, 1964

Aronson AL and Hammond PB, Effect of two chelating agents on the distribution and excretion of lead, J Pharmacol Exp Ther, 146:241-251, 1964

Aronson AL, Hammond PB and Strafuss AC, Studies with calcium ethylenediaminetetraacetate in calves; toxicity and use in bovine lead poisoning, Toxicol Appl Pharmacol, 12:337-349, 1968

Batuman V, Landy E, Maesaka JK, Wedeen RP, Contribution of lead to hypertension with renal impairment, N Engl J Med, 309(1):17, 1983

Batuman V, Maesaka JK, Haddad B et al, The role of lead in gout nephropathy, NEJM (304):9:520, 1981

Bessman SP, Ried H and Rubin M, Treatment of lead encephalopathy with calcium disodium versenate, Ann Med Soc DC, 21:312, 1952

Campbell JR, Clarkson TW, and Omar MD, The therapeutic use of 2,3-dimercaptopropne-1-sulfonate in two cases of inorganic mercury poisoning, J Am Med Assoc., 256:3127, 1988

Canty AJ, Kishimoto R, British anti-lewisite and organo mercury poisoning, Nature, 253:123, 1972

Castellino N and Aloj S, Effects of calcium sodium ethylenediaminetetra-acetate on the kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat, Brit J Indust Med, 22:172, 1965

CBER 2003 Thimerosal in vaccines. <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm>

Centers for Disease Control: Preventing lead poisoning in young children. p61 October 1991

Centre for Disease Control and Prevention. CDC Studies on autism <http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/autism/autism-res-cdc.htm#Thimerosal and Risk of Autism>

Chisolm JJ Jr, The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood, J Pediat, 73:1, 1968

Chisolm JJ Jr, Chelation therapy in children with subclinical plumbism, Pediatrics, 53:441, 1974

Ciciariello F., Galeandro A.I., Cicogna F., Cimino S., Pascarella A., Agati L., Zito A., Ciccone M., Correlation between coronary artery disease severity, tissutal mineral analysis and study of carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency, Vascular Health and Risk management, 2015

David O, Hoffman SP, Sverd J, Clark J, Voeller K, Lead and hyperactivity, behavioral response to chelation: A pilot study, Am J Psychiatry, 133:1155, 1976

Emmerson BT, Chronic lead nephropathy. The diagnostic use of calcium EDTA and the association with gout, Australian Ann Med, 12: 310, 1963

Ericson JE, Shirahata H, Patterson CC, Skeletal concentrations of lead in ancient Peruvians, N Engl J Med, 300:946, 1979

Feigen RD, Shannon DC, Reynolds SL, Shapiro LW and Connelly JP, Lead poisoning in children, Clin Pediat 4:38, 1965

Foreman H, Hardy H, Shipman T et al, Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in cases of lead intoxication, Am Archiv Indust Hyg Occup Med, (7): 148, 1953

Fromke VL, Lee MY and Watson CJ, Porphyrin metabolism during Versenate® therapy in lead poisoning. Intoxication from an unusual source, Ann Intern Med, 70:1007, 1969

Galeandro A.I., Mandolesi S., Ciciariello F., Mandolesi D., Fedele F., Incidenza dei metalli tossici (mercurio, alluminio, arsenico e piombo) nei soggetti vascolopatici, Minerva Cardioangiologica, Vol.53, suppl.1, n.6, dicembre 2005, 96 (Atti XXVII Congresso nazionale SIAPAV)

Galeandro A.I., Ferri G. et al., Assessment of environmental and occupational exposure to heavy metals in Taranto and other Provinces of Southern Italy by means of Human Scalp Hair Analysis (HSHA), Environmental monitoring and assessment (2016) 188:337

Geier MR & Geier DA. 2003. Thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopmental disorders, and heart disease in the United States. Journal of American Physicians and Surgeons.8(1):6-11

Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J and Melbye M. 2003. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA 290: 1763-6

Kehoe RA, Value of calcium disodium ethylenediaminetetraacetate and British Antilewisite in therapy of lead poisoning, 20(3) Part II Supp#10:196, 1961

Kety SS and Letnoff TV, Treatment of lead poisoning with sodium citrate, Proc Soc Exp Biol & Med, 46:476, 1941

Lund ME, Banner W Jr., Clarkson TW, and Berlin

M, Treatment of acute methylmercury ingestion by hemodialysis with N-acetylcysteine (Mucomyst) infusion and 2,3-dimercaptopropane sulfonate, *J Toxicol Clin Toxicol*, 22:31, 1984

Magos L, Webb M, and Hudson AR, Complex formation between selenium and methylmercury, *Chem Biol Interact*, 28(2-3):359, 1979 Dec

Magos L. 2001. Review on toxicity of ethylmercury, including its presence as a preservative in biological and pharmaceutical products. *Journal of Applied Toxicology*. 21: 1-5

Magos L. 2003. Neurotoxic character of thimerosal and the allometric extrapolation of adult clearance half-time to infants. *Journal of Applied Toxicology* 23: 263-9

Mehbod H, Treatment of lead intoxication. Combined use of peritoneal dialysis and edetate calcium disodium, *JAMA* 201:972, 1967

Mercury Detoxification of Autistic Children: Consensus Position [www.mercola.com/2001/jun/2/mercury\\_autism2.htm](http://www.mercola.com/2001/jun/2/mercury_autism2.htm) - 42k *Pediatrics* 1993Sep;92(3):464-5

Michael E. Godfrey, Damian P. Wojcik, Cheryl A. Krone. *Journal of Alzheimer's Disease* Volume 5, Number 3 / 2003, 189 - 195

Moel DI and Kunar K, Reversible nephrotoxic reactions to a combined 2,3-dimercapto-1-propanol and calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid regimen to asymptomatic children with elevated blood lead levels, *Pediatrics*, 70:259, 198

Molin M, Schutz A, Skerfving S, and Sallsten G: Mobilized mercury in subjects with varying exposures to elemental mercury vapour. *Intl Arch Occup and Environ Health* 63:187, 1991

Monaco A., Lacalamita A., Amoroso N., D'Orta A., Del Buono A., di Tuoro F., Tangaro S., Galeandro A.I., Bellotti R., Random Forests Highlight the Combined Effect of Environmental Heavy Metals Exposure and Genetic Damages for Cardiovascular Diseases, *Applied Sciences*. 2021; 11(18):8405. <https://doi.org/10.3390/app11188405>

Moncrieff AA, Koumides OP, Clayton BE, Patrick AD, Renwick AGC and Roberts GE, Lead poisoning in children, *Arch Dis Child*, 39:1, 1964

Morgan JM, Chelation therapy in lead nephropathy, *South Med J*, 68:1001, 1973

Petrovic L, Stanovic M, Savicevic M and Poleti D, Aerosol inhalation of CaNa<sub>2</sub>EDTA (mosatil) by workers constantly exposed to lead poisoning, *Brit J Indust Med*, 17:201, 1960

Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. p55, 1991

Rieders F, Dunnington WG and Brieger H, The efficacy of edathamil calcium disodium in the treatment of occupational lead poisoning, *Indust Med*, 24:195, 1955

Rubin M, Gignac S, Bessman SP and Belknap EL, Enhancement of Lead Excretion in Humans by Disodium Calcium Ethylenediamine Tetraacetate, *Science*, (117): 659, (June 12), 1953

Sachs HK, Blanksma LA, Murray EF and O'Connell MJ, Ambulatory treatment of lead poisoning: report of 1,155 cases, *Pediatrics*, 46:389, 1970

Seto DSY and Freeman JM, Lead nephropathy in childhood, *Am J Dis Child*, 107:337, 1964

Shrand H, Treatment of lead poisoning with intramuscular edathamil calcium-disodium, *Lancet*, 1:310, 1961

Stankovic D and Keser-Stankovi M, Effects of EDTA on liver and kidneys and protective effects of EDTA on these organs in animals treated with lead, *Folia Med*, (14):101, 1979

Statement from the Committee on Safety of Medicines - Further data support safety of thiomersal in vaccines. Feb 2003

Thatcher RW, Lester ML, McAlester R, Horst R, Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children, *Arch Environ Health*, 37(3):159, 1982

Weeden RP, Mallik DK and Batitman V, Detection and treatment of occupational lead nephropathy, *Arch Intern Med*, (139); 53, 1979

Weinig E and Schwerd W, Il Nocere! Hazards of treatment of lead poisoning with calcium versenate, 100: 1788, 1958

Whitaker JA, Austin W and Nelson JD, Edathamil calcium disodium (Versenate) diagnostic test for lead poisoning, *Pediatrics*, 29:384, 1962