

**Oggetto: riflessione sui DDL 1202 e 1272**

**Introduzione**

Per capire la Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è necessario prima di tutto fare una introduzione fondamentale per approcciare la patologia con occhi diversi: ossia con un aspetto olistico e integrato, con un nuovo paradigma quello della PsicoNeuroEndocrinolImmunologia (PNEI).

Bisogna quindi partire da un pilastro: l'uomo è un sistema biologico informato e informatizzato, formato quindi da gruppi cellulari altamente specializzati e organizzati in organi, apparati, "aree funzionali", le quali tutte insieme lavorano in modo coordinato e cooperativo, comportandosi non come sistemi chiusi e a sé stanti, bensì come sistemi aperti e complessi, influenzabili quindi dall'esterno, dall'ambiente circostante, e che emettono bassissime quantità di energia (*Prigogine*). I sistemi biologici sono quindi un esempio di disorganizzazioni dissipative, le quali si organizzano in strutture perfettamente organizzate con lo scopo di assicurare alla struttura stessa una vita il più possibile sana (*caos deterministico*).

Per capire bene questo concetto di sistema aperto, faccio sempre l'esempio di due gemelli omozigoti, i quali hanno stesso DNA, ma l'interazione dell'ambiente, compresi gli stili di vita, e quindi dell'epigenetica sulla genetica, determina in due "soggetti" perfettamente uguali al momento del concepimento, delle differenze notevoli: caratteri, aspetti fisici, malattie, ecc. Si passa quindi dalla genetica riduzionistica, con una visione deterministica e meccanicistica, dove un gene esprime una proteina, a un nuovo paradigma con una visione complessa e al tempo stesso sistemica, dove un genotipo esprime più fenotipi e dove i singoli geni interagiscono tra loro lungo vie che sono organizzate in sistemi complessi e aperti (1).

Il secondo pilastro: l'epigenetica influenza la genetica (2). Cito un altro esempio: la tastiera di un pianoforte, che la paragona alla molecola di DNA, quindi alla genetica, e la mano del pianista, che la paragono all'ambiente esterno, quindi all'epigenetica. È la mano del pianista che decide quale tasto far suonare. In definitiva è l'epigenetica che decide, con una serie di meccanismi epigenetici, come la metilazione del DNA, la modifica degli istoni, l'azione dei microRNA, i segnali bioelettrici e biofotonici, quali gene esprimere o reprimere, decide inoltre l'imprinting genomico e il silenziamento del cromosoma X.

Per capire bene la MCS è necessario affrontare la malattia con una visione olistica e integrata e a supporto di questo ci viene in aiuto una nuova branca della medicina: la "PNEI" dove i vari sistemi, quello immunitario, endocrino, neurologico e psicologico interagiscono tra loro.

Il cervello non deve quindi essere considerato un luogo immunologicamente privilegiato e protetto dalla barriera ematoencefalica, ma secondo gli studi condotti prima da Besedovsky e poi da tanti altri scienziati si è dimostrato che, tra il sistema nervoso e quello immunitario, esiste una comunicazione bidirezionale e che le cellule del sistema immunitario hanno recettori per molti neurotrasmettitori e sono inoltre in grado di produrre sostanze identiche o analoghe a quelle del cervello (3). Sotto la dura madre è presente un network di vasi linfatici che drena il fluido cerebrospinale, il quale, prodotto dai plessi coroidei a livello dei ventricoli cerebrali, circola sotto l'aracnoide nello spazio subaracnoideo. Il fluido cerebrospinale ha una doppia via: elimina gli scarti del metabolismo cerebrale e porta all'interno del cervello molecole e cellule immunitarie. In definitiva lo stress cronico altera il sistema immunitario (4-5), influenza gli ormoni e il metabolismo (7), danneggia il cervello (6) mentre l'infiammazione causa depressione e viceversa (8-9).

## **Sostanze xenobiotiche e meccanismi eziopatologici**

Ma qual è il ruolo dell'ambiente in tutto ciò? In questi ultimi decenni è emerso con forza che la grande quantità di sostanze xenobiotiche che il mondo industriale ha immesso in tutti gli ambiti, dalla vita produttiva a quella sociale e domestica, perturbano i sistemi biologici. Si è capito in modo incontrovertibile che queste sostanze xenobiotiche non hanno solo una azione tossica, ossia di danno diretto a tessuti e organi, ma agiscono in modo sottile e persistente nel tempo alterando una serie di sistemi biologici in particolare quello neuroendocrino e immunitario. Queste sostanze non solo agiscono come Endocrine Disruptors (ED) ossia interferenti endocrini ma alterando i meccanismi epigenetici e disregolano i processi fisiologici che sono alla base dell'equilibrio salute-malattia (10).

Per capire la MCS dobbiamo superare il concetto di: "Una causa determina una malattia, ma più cause determinano delle sindromi complessi e sistemiche". Infatti come ben descritto nel documento del Consenso Italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla (MCS) (11), pubblicato il 23 Maggio 2019 e presentato anche al Ministero della Salute, di cui sono uno degli autori, le sostanze xenobiotiche coinvolte nello scatenamento della sintomatologia (12-13) sono:

1. Solventi organici e composti correlati
2. Insetticidi, pesticidi, erbicidi organofosforici e carbamati
3. Insetticidi organoclorurati
4. Pesticidi piretroidi
5. Idrogeno Solforoso
6. Monossido di Carbonio
7. Mercurio in tutte le sue forme chimiche.

Diversi studi identificano come fattori di rischio per lo sviluppo della MCS anche le muffe e le micotossine (14-15) e prodotti di combustione, fragranze e profumi, solventi organici, solfiti ed altri conservanti, coloranti e agenti aromatizzanti artificiali, residui di pesticidi agricoli, candeggina, ammoniaca ecc (16).

Proprio per la grande variabilità delle sostanze xenobiotiche coinvolte nello scatenamento della sintomatologia, i meccanismi eziopatogenetici studiati sono diversi e tra questi si citano quelli più importanti:

1. Meccanismi concernenti il sistema limbico (17-20)
2. Meccanismi immunologici (21-23)
3. Meccanismi biochimici (24-26)
4. Meccanismi neurofisiologici e respiratori (27-28)
5. Meccanismi vascolari (29)
6. Meccanismi psicologici (30-31).

Gli studi (30-31) relativi all'ipotesi sui meccanismi psicologici sono stati oggetto di forte critiche per le carenze metodologiche e per il conflitto di interesse che gli autori hanno. Si ricorda inoltre che tutta la ricerca sulla patogenesi psichiatrica della MCS è stata chiarita da alcuni ricercatori dell'Università John Hopkins, i quali hanno evidenziato l'inefficacia del test di personalità MMP2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2) per lo studio della patogenesi di malattie ambientali come la MCS e hanno concluso che la presenza di sintomi psicologici-psichiatrici nei pazienti con MCS è compatibile con le limitazioni imposte dalla malattia, piuttosto che esserne la causa. Inoltre hanno anche specificato che molte sostanze xenobiotiche possono agire sul sistema nervoso centrale causando la sensibilizzazione ad agenti chimici e i sintomi psicologici e psichiatrici (32-33).

Il meccanismo eziopatogenetico maggiormente coinvolto nei pazienti con MCS è quello studiato da Martin Pall (12-13, 38-44). Secondo tale meccanismo una serie di pesticidi e solventi, per lo più

VOC, si legano a determinati recettori encefalici alcuni attivandoli e altri inibendoli con il risultato finale di causare una iperstimolazione e una iperattivazione dei recettori NMDA del glutammato con conseguente trasduzione del segnale che porta a:

- attivazione di un ciclo biochimico con disregolazione a livello cerebrale del ciclo dell'ossido nitrico detto anche NO/ONOO;
- aumentata produzione di citochine pro infiammatorie e ridotta produzione di citochine antinfiammatorie
- ridotta produzione di ATP

Questo meccanismo eziopatologico ha trovato un ampio consenso nella comunità scientifica e risulta compatibile con le ipotesi di sensibilizzazione neuronale, proposte da Bell Iris, e dall'infiammazione neurogenica di William Meggs (16-20). Inoltre spiega anche la comorbilità della MCS con altre patologie che sembrano sempre legate allo stesso meccanismo tra cui la Fibromialgia e Sindrome da Fatica Cronica (38-44).

Infatti, si stima che circa 80-90% delle sinapsi cerebrali sono glutammatergiche e che il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello (45), ma un suo eccesso è anche all'origine di meccanismi di danno neuronale (eccitotossicità) sia in numerose patologie cerebrali acute, come ictus e traumi cranici, che croniche, come le patologie neurodegenerative: Alzheimer, Sclerosi Multipla, Parkinson. Il glutammato ha un ruolo centrale anche in diverse patologie della psiche come depressione, psicosi e ansia.

Potrebbe essere sia l'alterazione dei meccanismi di trasduzione dei recettori del glutammato sia l'eccitotossicità indotta dal neurotrasmettitore del glutammato la causa per cui pazienti con MCS possono avere anche disturbi psicologici caratterizzati prevalentemente da ansia, psicosi e depressione. A supporto di tutto ciò, studi recenti hanno anche evidenziato che il sistema immunitario influenza i processi mentali (34) e l'infiammazione che, dal sistema immunitario raggiunge il cervello o che viene prodotta dalle cellule immunitarie del cervello, aumenta la sensibilità del cervello ad esperienze di "vita di relazione" e causa comportamenti disfunzionali e stati di sofferenza psichica da cui possono scaturire anche veri e propri disturbi psichiatrici.

Il collegamento tra il cervello e il resto del corpo avviene tramite il Sistema Nervoso Periferico organizzato in sistema somatico, che comprende quello sensoriale e motorio, e in sistema neurovegetativo, a sua volta organizzato in sistema simpatico, parasimpatico ed enterico detto anche secondo cervello (35). Il sistema nervoso enterico oltre alla classica funzione digestiva svolge un ruolo di controllo dei patogeni ingeriti e dell'equilibrio del microbiota intestinale in stretto collegamento con il sistema endocrino e immunitario (36-37).

So che la prof.ssa Daniela Caccamo, nell'audizione del 20 gennaio 2020, ha presentato l'inquadramento diagnostico della Sensibilità Chimica Multipla entrando nel dettaglio del Consenso Italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla. Essendo lei stessa autrice di diverse pubblicazioni sui meccanismi biochimici alla base della malattia, vi ha mostrato una serie di ricerca che hanno evidenziato che nei pazienti con MCS, vi è una alterazione degli enzimi di detossificazione con una ridotta attività prevalentemente della catalasi e glutatione S trasferasi, alterazioni della composizione degli acidi grassi delle membrana cellulare degli eritrociti, la presenza di polimorfismi di alcuni geni codificanti per enzimi della Fase I e II della detossificazione con una frequenza che in diversi casi è risultata significativa nella corte dei pazienti con MCS rispetto al gruppo di controllo (46-55).

### **Dati Epidemiologici**

Per presentare una legge in favore dei soggetti affetti da Sensibilità Chimica Multipla è necessario prima di tutto analizzare i dati epidemiologici, i quali ci possono dare una idea se

classificare la patologia come una malattia rara o non oppure se identificarla come una nuova patologia.

Studi condotti negli USA da Caress e Steinemann nel 2005 hanno evidenziato una prevalenza di pazienti con MCS del 2,5% nella popolazione nazionale se diagnostica da personale medico, percentuale che sale a 11,2% se self report (auto-diagnosticata sempre tramite QEESI). Dati leggermente superiori si sono riscontrati negli studi condotti in Atlanta dove la prevalenza dei pazienti con MCS è di 3,1% se diagnostica da personale medico e di 12,6% se autodiagnosticata (56-57).

Secondo gli ultimi studi della Steinemann, condotti negli USA del 2018, a distanza di 13 anni, l'incidenza delle diagnosi di MCS è triplicata. Infatti, si calcolano 55 milioni di persone affette da MCS. Lo studio ha inoltre rilevato che il 71% dei pazienti MCS ha anche patologie asmatiche, l'86,2% ha riportato pure reazioni a deodoranti, profumi, fragranze ecc (58).

Sempre nel 2018 la Steinemann ha condotto uno studio anche in Australia. È stata rilevata una prevalenza di casi di MCS nella popolazione pari al 6,5% pari a circa 1 milione di persone di diagnosi di MCS da personale sanitario (59-60).

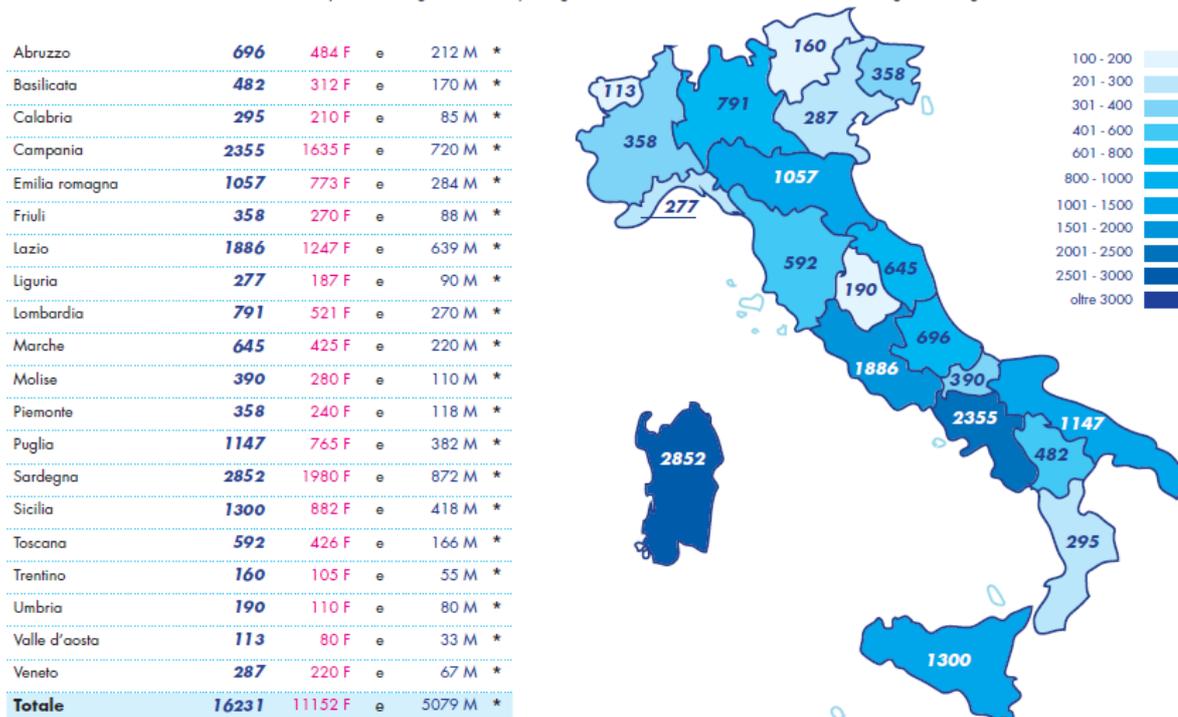
In Germania è stata rilevata una prevalenza del 9% di casi di MCS se autodiagnostica mentre una stima del 0,5% di MCS se diagnostica da personale medico (61).

Con una forbice di prevalenza che va da 0,5% al 3% l'Italia che ha una popolazione di circa 60 milioni di abitanti, potrebbe avere dai 300 mila ai 1,8 milioni di abitanti con diagnosi di MCS. Ma quali sono i dati reali? In Italia non è stata condotta al momento nessuno studio epidemiologico. Secondo un censimento effettuato da alcune associazioni MCS ma mai registrato, sul territorio nazionale potrebbero esserci circa 16 mila pazienti, ma tale numero non è in linea con gli studi sopra citati.

## Censimento Malati MCS Regione x Regione anno 2010

\*Dati elaborati dall'associazione in base alle segnalazioni fornite dai medici del SSN su tutto il territorio nazionale.

I dati sono sottostimati data la complessità a diagnosticare tale patologia e data la scarsa conoscenza dei medici a eseguire la diagnosi differenziale.



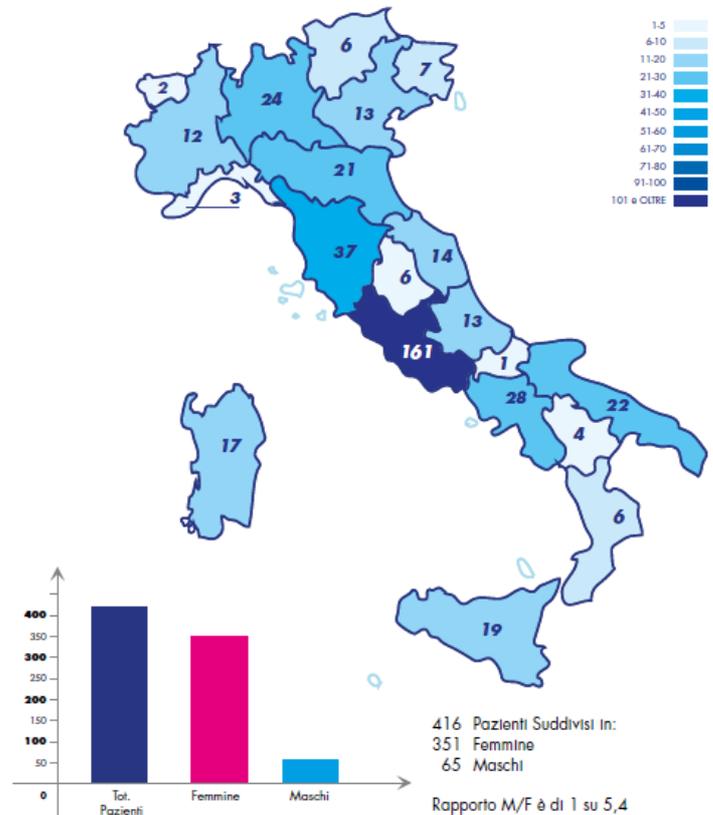
Nel Centro di Riferimento per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia della MCS presente al Policlinico Umberto I della Regione Lazio, nel maggio 2014, erano stati registrati sulla piattaforma regionale 416 pazienti così suddivisi:

## 416 Pazienti MCS Registrati

351 Femmine 65 Maschi Seguiti dal Centro • 1 Decesso •  
3 Perso al follow-up

### SUDDIVISIONE PER REGIONI

Abruzzo	13	12 F	e	1 M
Basilicata	4	3 F	e	1 M
Calabria	6	3 F	e	3 M
Campania	28	23 F	e	5 M
Emilia Romagna	21	15 F	e	6 M
Friuli	7	6 F	e	1 M
Lazio	161	139 F	e	22 M
Liguria	3	2 F	e	1 M
Lombardia	24	21 F	e	3 M
Marche	14	10 F	e	4 M
Molise	1		e	1 M
Piemonte	12	10 F	e	2 M
Puglia	22	18 F	e	4 M
Sardegna	17	15 F	e	2 M
Sicilia	19	19 F	e	
Toscana	37	33 F	e	4 M
Trentino	6	5 F	e	1 M
Umbria	6	5 F	e	1 M
Valle d'Aosta	2	1 F	e	1 M
Veneto	13	11 F	e	2 M



Tali dati sono stati elaborati personalmente dal sottoscritto quando svolgevo il tirocinio di Tesi presso il Centro di riferimento Regionale del Lazio per il mio lavoro di tesi.



Secondo l'ultimo rapporto del 2015 emanato dalla Regione Lazio e pubblicato a Dicembre 2016 vi erano registrati in piattaforma regionale 512 pazienti MCS, pari all'1,88% di tutte le patologie rare, con una crescita esponenziale in 4 anni da circa 20 a 512. Ricordo che per i pazienti con MCS il centro era aperto 1-2 giorni a settimana e si facevano circa 100 nuove diagnosi all'anno.

### Esperienza al Centro di Riferimento MCS della Regione Lazio

Dal 2010 fino a Giugno 2014, ho seguito presso il Centro di Riferimento Regionale del Lazio per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia della Sensibilità Chimica Multipla, diretto dal Prof Giuseppe Genovesi, un internato elettivo con lo scopo di effettuare un lavoro di tesi sperimentale proprio sulla MCS, dal titolo "Il ruolo della Genetica ed Epigenetica nella triade interattiva: Sensibilità Chimica Multipla (MCS), Elettrosensibilità (EHS) e Sindrome da Fatica Cronica (CSF)".

Dal giugno 2014 fino a Novembre 2014, come medico volontario, sono stato assistente del Prof Giuseppe Genovesi, per supportarlo nel lavoro di ricerca, di prevenzione, di diagnosi e di terapia ai pazienti affetti da MCS.

Vi porto quindi tutta la mia esperienza e conoscenza maturata in tutti questi anni e la metto al servizio della Nazione e dei pazienti stessi e provo a spiegarvi come organizzare al meglio sul territorio la Sanità per inserire nel LEA la Sensibilità Chimica Multipla.

Sono quindi del parere che rispetto a quanto previsto da entrambi i disegni di legge 1202 e 1272 non deve essere realizzato un Centro di Riferimento per ogni Regione e Provincia, perché questo significherebbe un enorme spreco di fondi pubblici e soprattutto una non adeguata uniformità di percorso e inquadramento diagnostico a causa della mancanza di personale medico, infermieristico e sanitario debitamente formato per gestire una sindrome molto complessa dal punto di vista clinico e terapeutico.

È necessario a mio avviso che siano creati diversi centri: dislocati alcuni al nord, altri al sud e altri ancora al centro, realizzati con tutti gli accorgimenti e con i protocolli di accesso ben descritti nelle sezioni-5-6 del Consenso Italiano sulla MCS.

I centri devono avere, sull'esempio dell'Assistenza Integrata alla MCS in Canada (62-63):

- personale altamente qualificato che in questi anni ha avuto modo non solo di visitare ma anche di effettuare ricerca sulla MCS.
- supporto integrato di diversi specialisti per avere un approccio globale ed olistico del paziente al fine di effettuare delle valutazioni specialistiche secondo le linee guida descritte nel Consenso Italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla, pubblicato il 29 Maggio 2019, prodotta dal gruppo di studio italiano sulla MCS e sottoscritto da numerosi altri ricercatori e medici italiani e dalle associazioni di pazienti con MCS. Sono quindi necessari le seguenti valutazioni specialistiche all'interno del centro di riferimento:
  - o Reumatologica
  - o Allergologica e Immunologica
  - o Genetica e Nutrizionale
  - o Neurologica
  - o ORL e Odontoiatrica
  - o Endocrinologica

Valutazioni specialistiche che a mio avviso devono essere effettuate nel Centro di riferimento MCS al fine di evitare di spostare il paziente da una parte all'altra dell'Italia.

- Personale infermieristico adeguatamente formato per poter effettuare all'interno del centro stesso fleboterapie e/o altri tipi di terapie necessarie per la cura dei pazienti.
- Un programma di formazione e aggiornamento professionale del personale medico e sanitario in relazione alla MCS.
- Una continua collaborazione con i medici di base presenti su tutto il territorio, al fine di indirizzare loro il paziente con sospetta MCS nel più breve tempo possibile accorciando quindi il tempo per una corretta diagnosi ed evitando lo spreco di fondi pubblici a causa spesso di una cattiva e inappropriata prescrizione di indagini strumentali e di laboratorio.

È necessario a mio avviso continuare a finanziare la ricerca sulla MCS per continuare a conoscere sempre con maggior dettaglio tutti i meccanismi eziopatologici coinvolti in questa malattia al fine di trovare le cure migliori per garantire ai pazienti oltre che il diritto alla salute anche il diritto a ricevere le cure idonee in base al quadro clinico e sintomatologico.

Il centro poi deve collaborare con le associazioni dei pazienti MCS e relazionare ogni anno al Ministero della Salute tutte le attività svolte: numero di pazienti visitati e seguiti, le diagnosi effettuate, le terapie somministrate al fine di creare un vero e proprio confronto tra i vari centri di riferimento dislocati sul territorio nazionale.

In diverse Regioni d'Italia sono presenti dei Centri di Riferimento o sono in via di istituzione ulteriori centri di riferimento, ma non si conosce l'operato di tali centri, le terapie erogate, le diagnosi effettuate.

L'unico Centro di riferimento che fino al 2014-2015 ha prodotto gli ultimi e aggiornati studi scientifici riguardo alla MCS è stato quello diretto dal Prof Giuseppe Genovesi, insieme al gruppo di ricercatori dell'università di Tor Vergata. Gli ulteriori studi italiani pubblicati sono stati condotti in questi ultimi anni da ricercatori che non svolgono nessuna attività in nessuno dei centri riferimento per la MCS.

Gli ulteriori centri di Riferimento sparsi nelle varie Regioni d'Italia non hanno prodotto in questi ultimi decenni, quasi nessuna pubblicazione in tema di Sensibilità Chimica Multipla. È inammissibile ed è uno spreco di fondi pubblici avere dei centri di riferimento che non hanno prodotto nessuna

pubblicazione scientifica e in alcuni casi hanno utilizzato anche numerosi fondi pubblici senza pubblicare nessun PDTA.

Il 21 Dicembre 2012 tra il Ministero della Salute e l'Azienda ospedaliera Sant'Andre è stato stipulato un accordo di collaborazione per la realizzazione del Progetto "Applicazione di metodi di diagnosi e cure personalizzate alla Sindrome MCS: sviluppo di un modello per il SSN". In base a tale accordo sono stati erogati 150.000 di finanziamento con una ben precisa scheda finanziaria che prevedeva anche analisi di funzionalità mitocondriale, addotti sul DNA, analisi quantitativa di espressione delle metallotioneine e analisi di metaboliti e inquinanti.

Tra il Centro di Riferimento Regionale del Policlinico Umberto I per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia della MCS e il DIMA dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma, era nata una piena collaborazione per effettuare esami genetici per lo studio del polimorfismo degli enzimi di Fase I e II della detossificazione, ossia dei Citocromi P450 e dello stress ossidativo, e infine il metabolismo ossidativo.

Ai pazienti che giungevano al Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I, dopo una attenta anamnesi ed esame obiettivo, dopo aver fatto compilare il questionario QEESE, dopo aver visionato tutte le indagini di laboratorio e quelle strumentali già effettuate (mi sono rimaste impresse scene della maggior parte dei pazienti che arrivava al centro con intere valigie di analisi e di indagini strumentali), a completamento del percorso diagnostico, come ben descritto nei dati generali del progetto e scheda finanziaria approvata dall'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Azienda ospedaliera Sant'Andrea si prescrivevano:

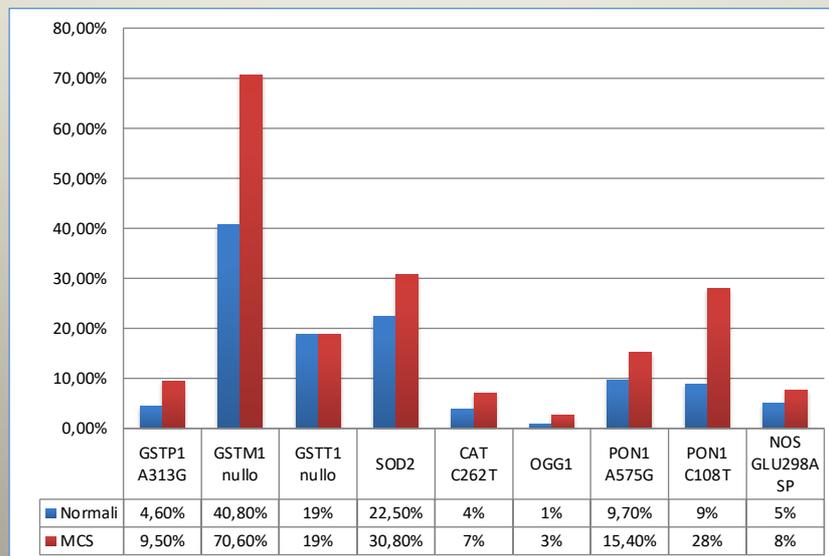
- indagini genetiche da svolgere presso il DIMA, in poche parole si trattava dello studio dei polimorfismi degli enzimi di Fasi I e II della detossificazione (enzimi dello stress ossidativo e citocromi P450);
- addotti sul DNA;
- analisi quantitativa e qualitativa delle metallotioneine;
- analisi della funzionalità mitocondriale
- analisi di marcatori fenotipici di stress ossidativo con dosaggio di glutazione totale, ridotto e ossidato e attività della SOD, CAT, Glutazione trasferasi, reduttasi e perossidasi.
- Il livello plasmatico della Nagalase.

Inserirò una serie di diapositive che ho presentato il 13 Marzo 2019, al convegno Scientifico sulla Sensibilità Chimica Multipla, svolto nella Sala ISMA, Senato della Repubblica, su iniziativa del Sen. Anna Maria Bernini e delle Associazioni Amica, Comitato Oltre la MCS e Associazione CFU Italia.

In tali diapositive ci sono tutti i risultati parziali dei dati di laboratorio prescritti e pubblicati nel mio lavoro di tesi sperimentale.

## LA GENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

### Polimorfismo Enzimi dello Stress Ossidativo: 221 cartelle su 416



Negli EHS la SOD2 è mutata nel 59%

Nella CSF la SOD2 è mutata nel 44%

- Combinazioni genetica ed epigenetica: 4 casi
- Predisposizioni genetiche possono essere dei fattori di rischio

*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

In diapositiva (sopra) è evidente che pazienti con la Sensibilità Chimica Multipla, rispetto a un gruppo di controllo, presentano polimorfismi degli enzimi dello stress ossidativo che determinano un alterato funzionamento dell'enzima stesso. Questi dati sono in linea con i numerosi studi fin ora pubblicati soprattutto da ricercatori italiani.

La presenza di un polimorfismo della GSTM1 e GSTT1 nullo determina quindi un deficit di attività della glutatione trasferasi, la quale oltre a inattivare gli agenti cancerogeni, coniuga con il glutatione tutta una serie di sostanze xenobiotiche per renderle meno reattive e quindi più facilmente eliminabili dall'organismo. Un deficit di attività di tale enzima riduce la capacità di coniugazione delle sostanze xenobiotiche ed espone organismo a bio-accumuli in caso anche di piccole esposizioni continue nel tempo.

Anche la presenza di un polimorfismo GSTP1 eterozigote o omozigote mutato determina un deficit di attività della glutatione trasferasi. Mentre però nella forma eterozigote vi è un allele normale, nell'omozigote mutato entrambe le forme alleliche sono alterate per cui aumenta il deficit dell'attività enzimatica.

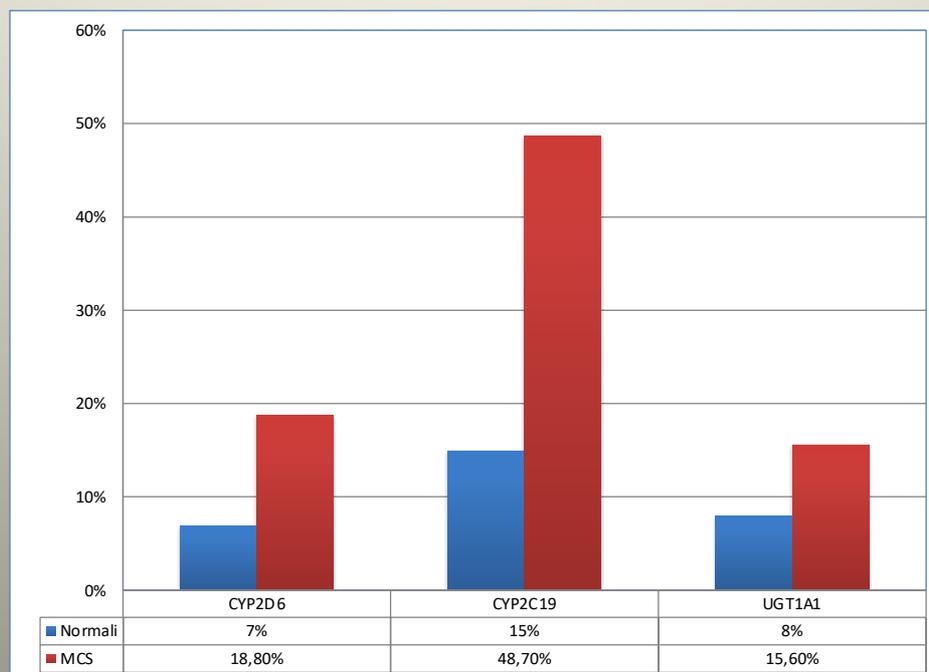
La presenza di un polimorfismo SOD eterozigote o omozigote mutato determina un deficit di attività della Super Ossido Dismutasi 2. La SOD 2 si trova nel mitocondrio e dismuta il super ossido trasformandolo in acqua ossigenata e O<sub>2</sub> e viceversa. Un deficit della SOD2 mitocondriale espone quindi il mitocondrio di una cellula, a maggiori danni ossidativi con possibile alterazione della fosforilazione ossidativa e alterata produzione anche di ATP (carburante della cellula). Abbiamo constatato che nei pazienti con diagnosi di sindrome da affaticamento cronico la SOD è mutato con

una percentuale statisticamente maggiore rispetto alla popolazione normale. Questo potrebbe spiegare il perché pazienti con tale patologia lamentano spesso sintomi di astenia, affaticamento, rapido esaurimento delle energie, deficit di forma.

Si è constatato che nei pazienti con MCS, seguiti sempre nel centro di Riferimento regionale del Policlinico Umberto I, vi è un aumento statisticamente significativo dei polimorfismi eterozigoti e omozigoti mutati PON1 A585G e C108T rispetto alla popolazione normale. La paraossidasi oltre a prevenire la perossidazione delle LDL e contrastare quindi il processo aterosclerotico, svolge un ruolo importante proprio nella detossificazione degli insetticidi organici fosforati (64-65). Un deficit di attività di tale enzima potrebbe essere anche la causa del bio-accumulo di insetticidi, erbicidi e pesticidi nei pazienti con MCS, come evidenziato dagli esami sugli addotti del DNA e dagli esami della sensibilità linfocitaria a tali composti. Ritorno su questo argomento successivamente.

## LA GENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

### Polimorfismo dei principali CYP P450 e UGT1A1: 221 cartelle su 416



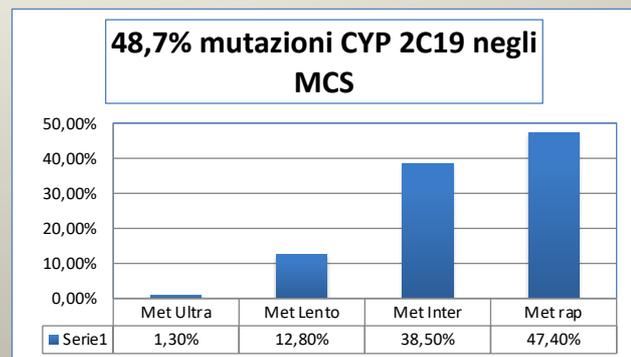
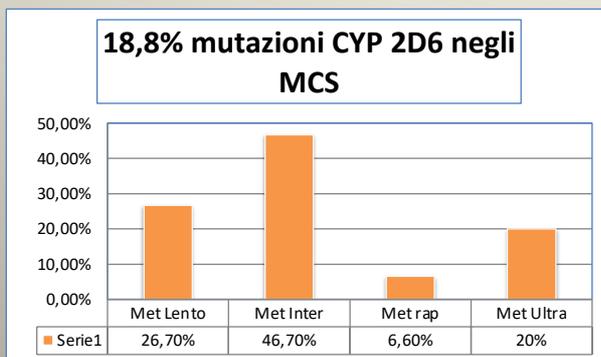
*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Anche le frequenze dei polimorfismi dei geni codificanti i citocromi P450, le principali proteine coinvolte nel metabolismo dei farmaci e sostanze xenobiotiche, evidenziano alterazioni statisticamente significative rispetto alla popolazione normale soprattutto per i polimorfismi dei CYP2D6 e 2C19. I CYP2D6 e 2C19 sono i principali citocromi che metabolizzano i farmaci antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici. Una presenza di un polimorfismo metabolizzatore rapido o lento o intermedio nei pazienti con MCS oltre a causare una alterata metabolizzazione delle sostanze xenobiotiche, determina nei pazienti con MCS un aumento delle reazioni avverse e inefficacia farmacologica in caso di utilizzo di farmaci sopra citati. Ai pazienti con MCS spesso vengono prescritti proprio farmaci ansiolitici e antidepressivi come trattamento della patologia, in molti casi con conseguente possibile aggravamento del quadro clinico e sintomatologico se tali farmaci non vengono dosati in base alle caratteristiche individuali del paziente. È un approccio del

tutto sbagliato: spesso i pazienti descrivono al proprio medico un aggravamento del quadro clinico e sintomatologico e non vengono compresi, ma questa è una delle possibili spiegazioni.

## LA GENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

Polimorfismo dei principali CYP P450 e UGT1A1: 221 cartelle su 416



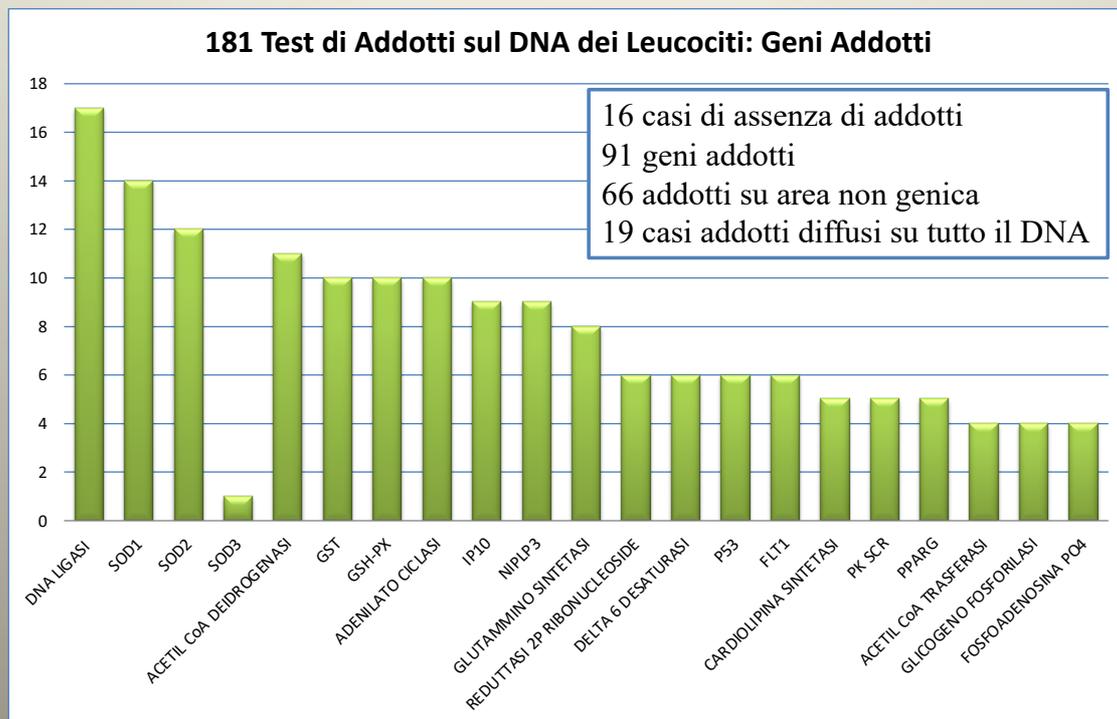
Osservazioni: Agli MCS vengono proposte terapie con

- Antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici metabolizzati dal CYP 2C19 e cD6
- Aumento delle reazioni avverse ai farmaci negli MCS

*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Un esame di laboratorio molto importante che ha dato un quadro complesso della situazione tossicologica nei pazienti con MCS è il test degli addotti sul DNA dei leucociti. In genetica molecolare un addotto sul DNA non è altro che la presenza di una sostanza xenobiotica legata covalentemente alle basi del DNA. Molti sono gli studi che legano la presenza di addotti alla cancerogenesi. Gli addotti al DNA sono utilizzati come marcatori di esposizione in esperimenti scientifici per identificare e quantizzare l'esposizione a determinate sostanze cancerogene (66). Quando una sostanza xenobiotica si lega covalentemente al DNA ne impedisce la corretta e completa trascrizione e replicazione. Questo potrebbe essere l'inizio di una mutazione, o mutagenesi, e senza una adeguata riparazione del DNA potrebbe essere l'inizio della cancerogenesi.

## L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'



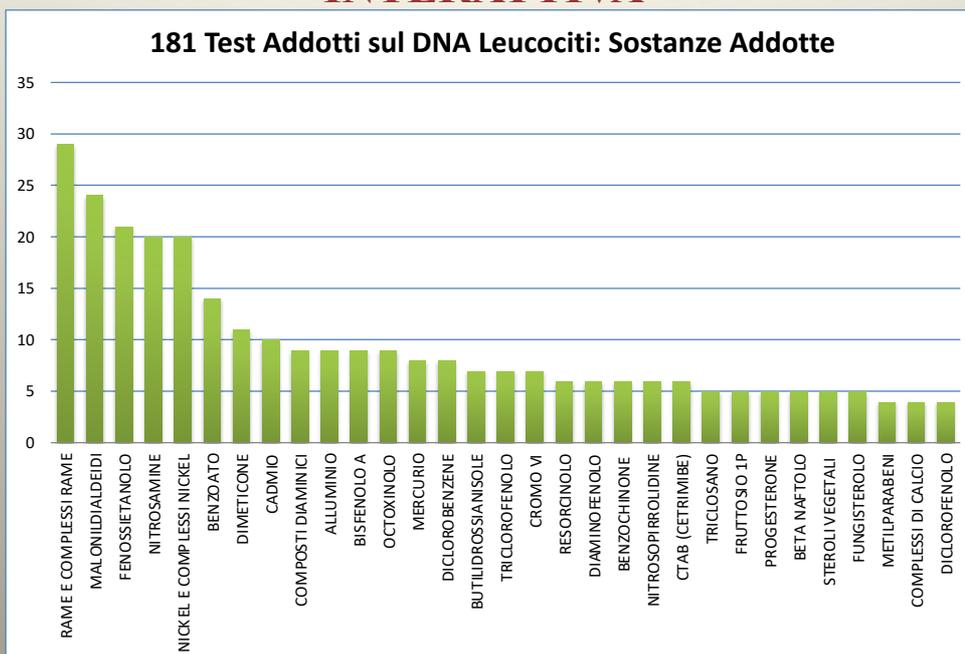
*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Dai risultati dei test condotti su pazienti con MCS si è evidenziato che i geni prevalentemente addotti sono quelli che svolgono un ruolo importante per la trascrizione di enzimi dello stress ossidativo. La presenza di un addotto su tale gene ne impedisce di conseguenza la corretta e completa trascrizione, per cui vi è una ridotta espressione della proteina e un deficit ulteriore nelle fasi di detossificazione cellulare. In alcuni casi sono stati addotti anche geni importanti come la proteina p53 che svolge un ruolo importante nella cancerogenesi. In totale su 181 test sono stati identificati 91 geni addotti, ma contemporaneamente in 19 casi si è evidenziata anche la presenza di addotti diffusi su tutta la sequenza del DNA.

Queste indagini di laboratorio inoltre hanno permesso di identificare le sostanze a cui i pazienti MCS sono stati esposti, hanno inalato o ingerito. Su 181 test sono state ritrovate 72 differenti tipi di sostanze addotte, prevalentemente pesticidi, erbicidi e insetticidi, solventi e metalli pesanti.

L'analisi di tali risultati ci permette di fare un'altra osservazione scientifica molto importante. Abbiamo detto che uno dei meccanismi eziopatogenetici della MCS, secondo Pall M, è l'iperattivazione dei recettori NMDA e il circolo vizioso NO/ONOO che si determinano in seguito all'esposizione a specifiche sostanze xenobiotiche come pesticidi, erbicidi, insetticidi e solventi. La presenza di tali sostanze sugli addotti sul DNA dei leucociti è una possibile riprova scientifica che tale meccanismo eziopatologico citato da Pall potrebbe essere la vera causa di sensibilizzazione e che il quadro clinico e sintomatologico descritto da pazienti con MCS che si manifesta in seguito a esposizione a determinati VOC e sostanze xenobiotiche sono effetti fisici e biochimici e non disturbi psicosomatici.

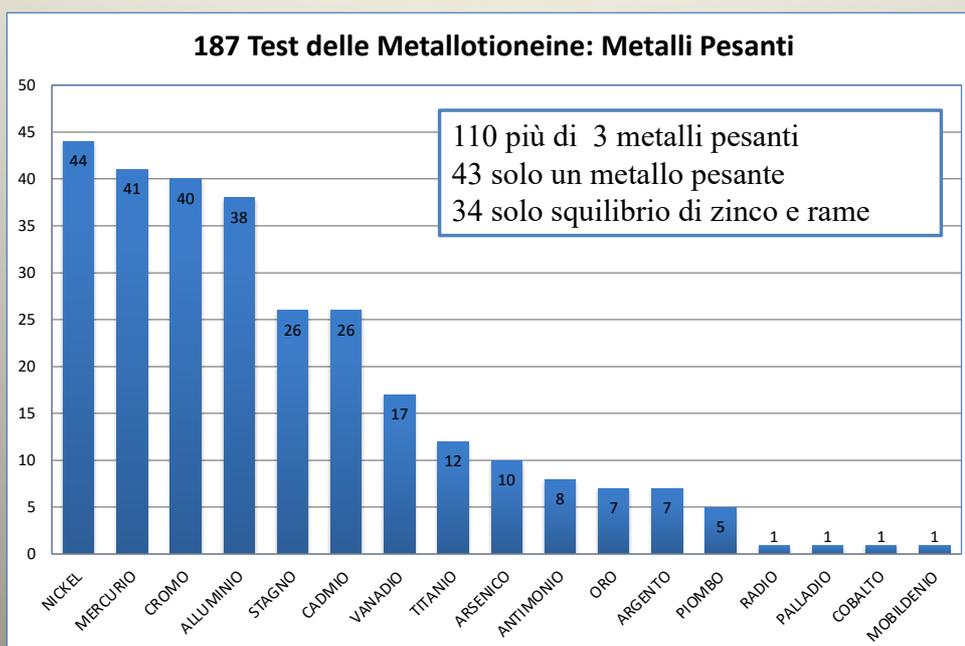
## L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'



72 Xenobiotici Addotti: Prevalenti i Pesticidi, Solventi e Metalli Pesanti

*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

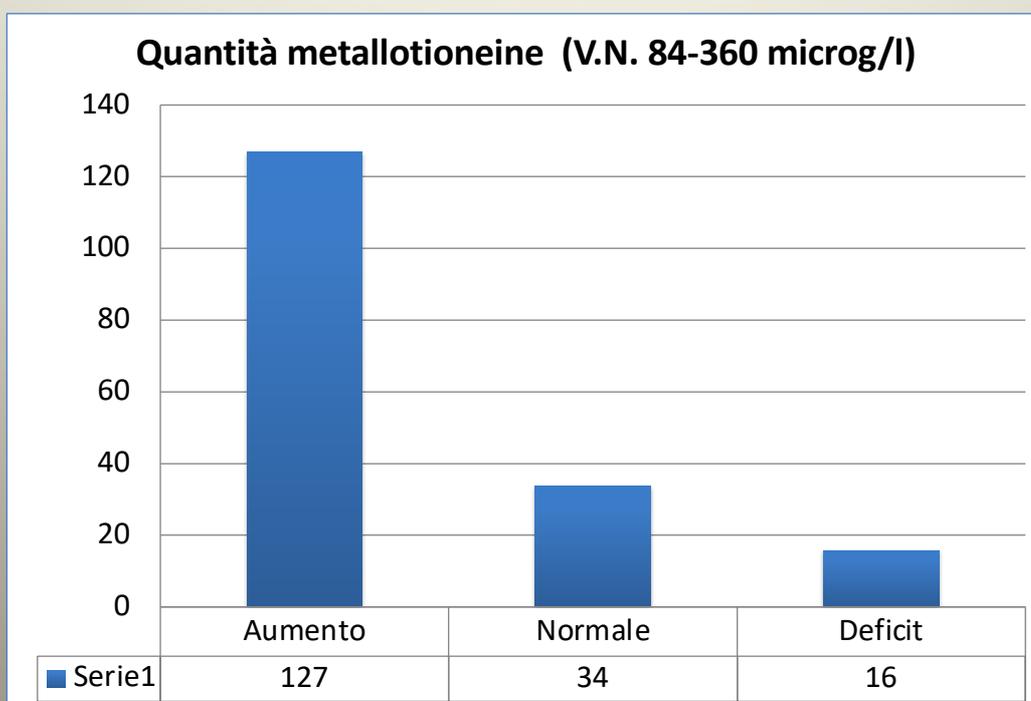
## L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'



*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Le metallotioneine (MT) sono proteine a basso peso molecolare in grado di norma di legare metalli essenziali come zinco e rame. Quando un organismo è esposto a metalli pesanti, le metallotioneine legano al posto dello zinco e rame altri metalli per proteggere l'organismo da stress ossidativo o dalla loro tossicità, soprattutto nei confronti delle strutture neuronali. Poiché il livello dell'espressione delle MT è correlato alla sensibilità dei metalli, la determinazione quantitativa di tali proteine consente di identificare i pazienti in cui l'esposizione a metalli pesanti è concausa del quadro patologico. I risultati descritti nelle diapositive relative allo studio quantitativo e qualitativo delle metallotioneine evidenzia che nei pazienti con MCS vi è un aumento quantitativo dell'espressione delle MT e la presenza di metalli pesanti prevalentemente neurotossici. In 110 test sono state ritrovate almeno 3 tipi di metalli diversi, contemporaneamente, questo a giustificare l'esposizione e il bio-accumulo nei pazienti MCS a diversi elementi.

## L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'



*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

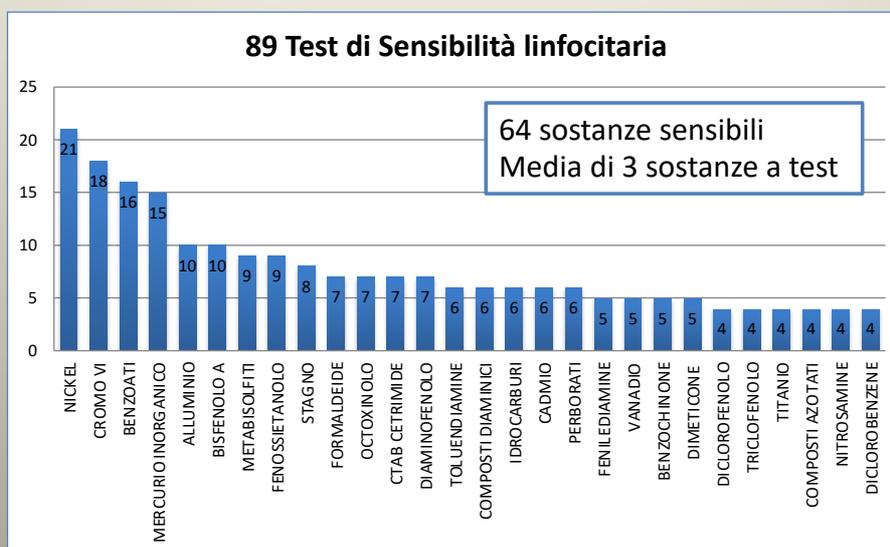
Un test particolare, ma importante perché mostra la sensibilità dei linfociti alle relative sostanze xenobiotiche è proprio il Lymphocyte Chemical Sensitivity. Su 89 test si è evidenziato che i pazienti con MCS presentano una sensibilizzazione molto alta in media ad almeno 3 sostanze xenobiotiche contemporaneamente, ecco quindi che la definizione di sensibilità chimica multipla è appropriata. Sono state trovate in complessivo 64 diverse sostanze sensibili, anche in questo caso sono prevalentemente VOC, pesticidi, erbicidi, insetticidi e metalli pesanti.

Una variabile di tale test è quello di misurare la sensibilità dei linfociti alle sostanze xenobiotiche durante l'esposizione del linfocita stessa a un campo elettromagnetico di basso voltaggio. L'esposizione a un capo elettromagnetico di basso voltaggio aumento la sensibilità del linfocita alle

sostanze xenobiotiche di una percentuale variabile dal 10 al 40%. Questo amplifica e potenzia l'effetto della sensibilità dei linfociti, per cui sostanze che in assenza di campo elettromagnetico potevano avere una sensibilità bassa o borderline in caso di esposizione a un campo elettromagnetico a basso voltaggio diventano sensibili.

Tutto ciò apre quindi una profonda riflessione sulla questione dell'innalzamento dei limiti di legge per l'esposizione a CEM. Ma non è ora il momento di parlare di una problematica che risulta essere strettamente correlato alla MCS, ossia l'elettrosensibilità (EHS).

## L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA' Lymphocyte Chemical Sensitivity – Electrical Sensitivity



L'esposizione a CEM aumenta il flusso degli ioni Ca intracellulare del 10-40%, con un aumento della sensibilità a sostanze che prima avevano un flusso borderline tra 140-199nmol/l

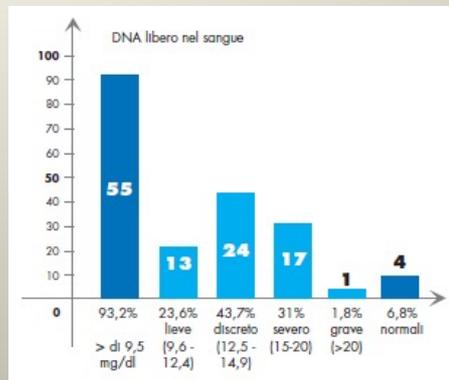
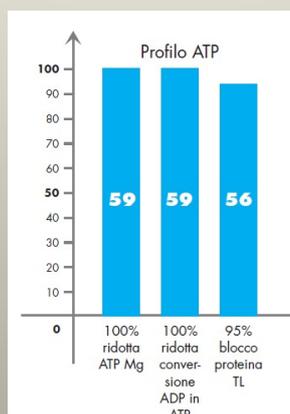
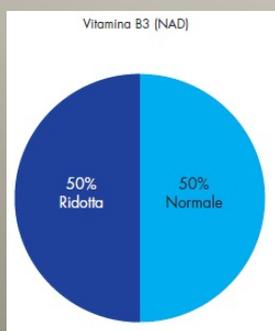
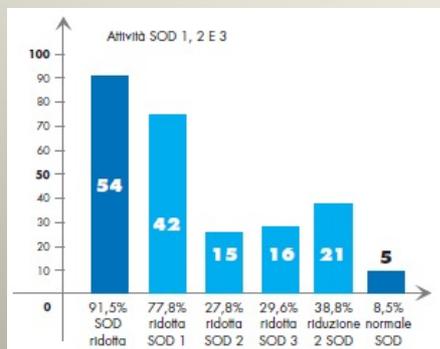
*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Un ulteriore test descritto sempre nei dati generali del progetto allegato all'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Ospedale Sant'Andrea di Roma per la realizzazione del progetto "Applicazione di metodi di diagnosi e cura personalizzate alla sindrome MCS: sviluppo di un modello per il SSN" era l'analisi del rapporto ATP/ADP e l'analisi della funzionalità mitocondriale. Proprio in merito a tutto ciò, nei pazienti con MCS che presentavano anche un quadro clinico e sintomatologico tipico della Sindrome da Fatica Cronica, è stato eseguito il test CSF profile che evidenzia una ridotta produzione di ATP, una ridotta conversione di ADP in ATP con un alterato rapporto ATP/ADP e un blocco della proteina traslocatrice che trasporta ADP nel mitocondrio per trasformarlo in ATP e ATP fuori dal mitocondrio per fornire carburante alla cellula.

Anche in questo caso le sostanze xenobiotiche ritrovate sui mitocondri sono sempre le stesse a conferma del fatto che nei pazienti con MCS vi è un evidente bio-accumulo di sostanze xenobiotiche sia in ambiente cellulare che nella matrice extracellulare.

# L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

## CSF Profile - Proteina TL



Sostanza su 15 Test TL	N°	Sostanza su 15 Test TL	N°
TRICLOROFENOLO	4	TRICLOSANO	1
FORMALDEIDE	3	XILENE	1
NICKEL	3	DELTA METRINA	1
MERCURIO	2	CLOROTOLUENE	1
TOLUENE	2	NITROSAMINE	1
CREATIN FOSFATO	1	ACETALDEIDE	1
TOLUENDIAMINE	1	BETA NAFTOLO	1
FUNGISTEROLO	1	COMPOSTI DI FLUORO	1
ORGANI FOSFATO	1	RESIDUI ANTIBIOTICI	1
GLUTERALDEIDE	1	CLOREDIXINA	1
ALLUMINIO	1	COMPOSTI AZOTATI	1
CROMO	1	TRIOXIMETILENE	1
PERBORATI	1	STAGNO	1

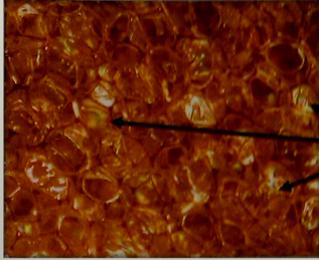
*“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

Un studio molto particolare che ti permette di capire i danni fisici che le sostanze xenobiotiche determinano a livello delle membrane plasmatiche cellulare e mitocondriale è proprio lo studio effettuato sugli acidi grassi della membrane plasmatiche cellulare e mitocondriale al microscopio a fluorescenza. Sono evidenti danni ossidativi, distorsione e alterazioni strutturali del citoscheletro e degli acidi grassi, tracce di sostanze xenobiotiche legate sulle membrane e sui filamenti di actina, alterazioni mitocondriali ecc.

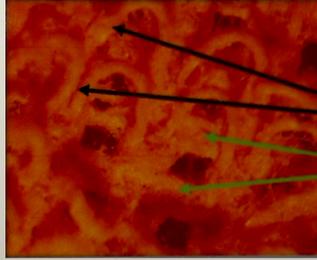
I risultati di tali indagini sono in linea con gli studi già pubblicati da gruppi di ricercatori italiani che evidenziano nei pazienti con MCS danni sulle membrane plasmatiche, alterazioni strutturali degli acidi grassi che formano le membrane, un forte stress ossidativo sulla membrana, alterazioni biochimiche quantitative e qualitative di determinati enzimi dello stress ossidativo, alterazioni quantitative di vitamine e di una serie di marcatori fenotipici di stress ossidativo.

# L' EPIGENETICA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

Fluorescence probe study of fatty acids in mitochondrial and plasma membrane



- Danno ossidativo
- Alterazione membrana
- Tracce di xenobiotici
- Tracce di metalli pesanti



- Presenza acidi grassi trans
- Distorsione degli acidi grassi
- Alterato rapporto acidi grassi
- Tracce di xenobiotici
- Tracce di metalli pesanti



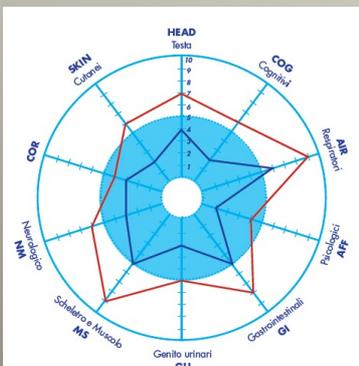
- Distorsione del citoscheletro
- Alterazioni strutturali del citoscheletro
- Clumping Mitochondriali
- Tracce di xenobiotici
- Tracce di metalli pesanti

“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”

## TERAPIA SPERIMENTALE PERSONALIZZATA NELLA TRIADE INTERATTIVA'

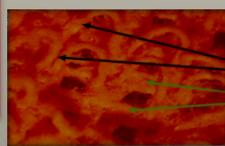
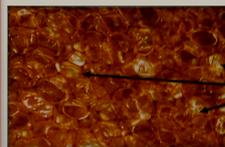
Disintossicante	Mitochondriale Energetica	Analgesica Immunodesensibilizzante	Altri Supporti
Glutazione(500mg)	Carnitina (2g)	PalmitoilEtanolAmide (1,2g)	Estratto di frutta e verdura
Acido Alfa Lipoico (800mg)	Coenzima Q10 (400mg)	Cortisone/antistaminico	Vitamine e Sali Minerali
Zeolite	Magnesio e Zinco	LDA (estero)	Fleboterapia D' Abramo
Clorella (200mg)	Ribosio		Ossigeno Terapia

### Prove dell' efficacia della terapia



Prima

Dopo



- R/A xenobiotici sul DNA
- R/A metalli pesanti su metallotioneine
- Miglioramento CSF Profile
- Ridotta sensibilità chimica ed elettrica dei linfocitaria

- Durata variabile:
- Predisposizioni genetiche
  - Grado tossicità
  - Tipo di sostanza e quantità
  - Ambiente

“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”

## NUOVI RISVOLTI TERAPEUTICI

Fleboterapie di farmaci omotossicologici con aggiunta di glutazione, vitaminac e nac: per il drenaggio mesenchimale e di supporto agli organi drenanti

Citochine in low dose per regolare la risposta immunitaria:

Fitoterapia: 5 organi drenanti (Fegato, Pelle, Polmone, Intestino, Reni) + Mesenchima

- Drenaggio mesenchimale con Astragalo, Echinacea, Uncaria
- Drenaggio Epatico: Carciofo, Cardo Mariano, Tarassaco, Curcuma, Crisantellum, Desmodio
- Drenaggio Polmonare: Pino, Piantaggine, Drosera, Grindelia, Nocciolo
- Drenaggio Renale: Equiseto, Ortica, Uncaria, Bardana, Crespino
- Drenaggio Intestinale: Aloe, Angelica, Zenzero, Uncaria, Piantaggine, Ontano, Ginepro

Trattare le disbiosi intestinali da Candida, tipo fermentativo, e da parassiti di tipo putrefattivo

Trattare le post virali con nosodi virali e con l'aggiunta di citochine in lowe dose e fleboterapia

### *“Dati Epidemiologici Italiani sulla MCS – 2014”*

A conclusione, descritte anche le terapie e i possibili risvolti terapeutici, è necessario anche affrontare la questione dal punto di vista giuridico e di classificazione della patologia.

In diversi gruppi di lavoro voluti dal Ministero della Salute e dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS) si dice sempre che la Sensibilità Chimica Multipla non è riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È vero, nell'ultima versione dell'ICD11, non compare la scritta Sensibilità Chimica Multipla. Tale termine è stato coniato dai ricercatori per dare un nome a una patologia che in modo esponenziale continua a crescere, ma se si analizza bene la malattia, essa può essere codificata con il codice ICD10 68.9 “Disturbo respiratorio non specificato in relazione all'esposizione ad agenti chimici, gas fumi vapori”. Invece in alcuni stati è stata codificata a mio avviso con un codice errato, ICD10 T78.4, relativo a una forma di allergia non altrimenti specificata. La Sensibilità Chimica Multipla come ben specificato in diversi studi scientifici, non è una forma di allergia, per cui non può essere codificata con questo codice.

È invece prevalentemente un disturbo respiratorio che si manifesta in seguito all'esposizione di agenti chimici (VOC, solventi, pesticidi ecc), gas (per lo più quelli di scarico), fumi (esposizione a particelle che hanno subito processi di combustione) e vapori.

Infatti, uno dei primi sintomi che una persona con Sensibilità Chimica Multipla manifesta appena è stato esposto a sostanze xenobiotiche o che le abbia inalate, è proprio un disturbo respiratorio che simula una forma di allergia, pur non essendo una patologia allergica. Infatti, la maggior parte dei pazienti MCS che ha una crisi respiratoria e si reca in PS viene scambiato per paziente allergico e trattato giustamente con cortisone, antistaminico e nei casi più gravi anche con adrenalina e broncodilatatori.

Bisogna a mio avviso fare prevenzione ed evitare che pazienti del genere arrivino in PS mettendo in allerta una struttura sanitaria. Infatti, pazienti che seguono trattamenti terapeutici mirati e personalizzati atti a migliorare la propria sensibilità chimica alle multiple sostanze, riescono a controllare meglio le crisi respiratorie e non si recano più in una struttura di emergenza.

Resto a disposizione di qualsiasi altro chiarimento

Cordiali saluti

Allegati:

- Accordo di Collaborazione
- Consenso Italiano Sulla Sensibilità Chimica Multipla – 29 Maggio 2019
- DGR 175-2010
- Linee Guida Regionali Per la Sensibilità Chimica Multipla

Baselice, 11 Maggio 2021

Dott. Andrea Cormano

Medico Chirurgo – ISDE Benevento

Componente del Gruppo di Studio italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla

Note:

1. Systems medicine: evolution of systems biology from bench to bedside. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 7(4). Wang R.S. et al (2015).
2. Handbook of epigenetics. The new molecular and medical genetics. Tollefsbol T. (2011).
3. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. Physiol Rev 69 (1): 1-32. Blalock J.E. (1989).
4. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nature Reviews Immunology 5: 243-251. Glaser R et al. (2005).
5. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. Brain Behav Immun 27 (1): 8-12. Glaser R et al. (2013).
6. Brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. Neuron 79: 16-29. McEwen B.S. et al (2013).
7. Stress e disordini dello stress. Chrousos G (2012).
8. From inflammation sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nature Reviews Neuroscience 9: 46-57. Dantzer et al. (2008).
9. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. Pharmacol Rev 66(1): 80-101. Walker A.K. et al (2013).
10. Endocrine disruptors: the new players able to affect the epigenome. Frontiers in Cell Developmental Biology 3: 37 Casati L. et al. (2015).
11. Consenso Italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla (MCS) del 23 Maggio 2019. Pigatto et al.
12. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. Pall ML 2011.
13. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. Arch Environ Health 2005; 59 (7): 363-375.
14. Case-series of successful treatment of patient exposed to mold and mycotoxin. Rea WJ. Clin Ther 2018; 40 (6):889-893.

15. Adverse health effects of indoor mold exposure. *J allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 763 author reply 7-8. Lieberman A et al.
16. The role of neurogenic inflammation in chemical sensitivity. Meggs WJ. *Ecopsychology* 2017.
17. Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. Bell IR et al. *Environ Res* 1995; 70(2): 82-97.
18. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. Bell IR et al. *Biol Psychiatry* 1992; 32(3): 218-242.
19. Self -reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. Bell IR et al. *Arch Environ Health* 1993; 48(1): 6-13.
20. Possible time-dependent sensitization to xenobiotics: self reported illness from chemical odors, foods, and opiate drugs in an older adult populations. Bell IR et al. *Arch Environ Health* 1993; 48(5): 315-327.
21. Albright JF, Goldstein RA. Is there evidence of an immunologic basis for multiple chemical sensitivity? *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 215-9.
22. Broughton A, Thrasher JD, Gard Z. Immunological evaluation of four arc welders exposed to fumes from ignited polyurethane (isocyanate) foam: antibodies and immune profiles. *American journal of industrial medicine* 1988; 13(4): 463-72.
23. Levin AS, Byers VS. Multiple chemical sensitivities: a practicing clinician's point of view. Clinical and immunologic research findings. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 95-109.
24. Galland L. Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. *Occup Med* 1987; 2(4): 713-20.
25. Johnson A, Rea WJ. Review of 200 cases in the environmental control unit, Dallas. 7th International Symposium on Man and His Environment in Health and Disease. Dallas, TX; 1989.
26. Levine SA, Reinhardt JH. Biochemical-Pathology Initiated by Free Radicals, Oxidant Chemicals, and Therapeutic Drugs in the Etiology of Chemical Hypersensitivity Disease. *Orthomol Psych* 1983; 12(3): 27
27. Mazzatenta A, Di Giulio C, Pokorski M. Pathologies currently identified by exhaled biomarkers. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 187(1): 128-34.
28. Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, Barbieri P, Veratti V, Di Giulio C. Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensibility disorder. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756: 179-88.
29. Fisherman EW, Cohen G. Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance. *Ann Allergy* 1973; 31(3): 126-33.
30. Black DW. The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 2000; 15(3): 557-70.
31. Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic environmental intolerance: Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev* 2004; 22(4): 235-46.
32. Davidoff AL et al. Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 1994; 49(5): 316-325.
33. Davidoff AL et al. Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group- *Arch Environ Health* 1996; 51(3): 201-213.
34. In sickness and health: the co-regulation of inflammation and social behavior. Eisenberger et al. *Neuropsychopharmacology* Sep 2014. 2016.

35. The second Brain. Gershon MD. 1998.
36. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. Furness JB et al. *Adv Exp Med Biol* 817: 39-71.
37. Enteric neuronal regulation of intestinal inflammation. Margolis KG et al. *Trends Neurosci* 39(9):614-624.
38. Pall M. *Explaining Unexplained Illnesses : Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others*. 1st ed; 2007.
39. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57(2): 139-45.
40. Pall ML. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 2002; 16(11): 1407-17.
41. Pall ML, Bedient SA. The NO/ONOO- cycle as the etiological mechanism of tinnitus. *Int Tinnitus J* 2008; 13(2): 99-104.
42. Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 933: 323-9.
43. Pall, M.L. Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ. Health Perspect.* 2003, 111, 1461-1464.
44. Pall ML (2009) *Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms*. Chapter XX in *General and Applied Toxicology*, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., John Wiley & Sons, London.
45. *Glutamate and glutamate receptors*. Hassel B. 2012.
46. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *OxidMed Cell Longev* 2013; 2013: 831969.
47. De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, Currò M, Ientile R, Raskovic D, Korkina L, Caccamo D. Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:245308
48. Gugliandolo A, Gangemi C, Calabrò C, Vecchio M, Di Mauro D, Renis M, Ientile R, Currò M, Caccamo D. Assessment of glutathione peroxidase-1 polymorphisms, oxidative stress and DNA damage in sensitivity-related illnesses. *Life Sci* 2016; 145:27-33.
49. De Luca C, Thai JC, Raskovic D, et al. Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 924184.
50. Micarelli A, Cormano A, Caccamo D, Alessandrini M. Olfactory-Related Quality of Life in Multiple Chemical Sensitivity: A Genetic-Acquired Factors Model. *Int J Mol Sci* 2019; 21(1):156.
51. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 2004; 33(5): 971-8.
52. Berg ND, Rasmussen HB, Linneberg A, et al. Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213(2): 131-9.
53. Fujimori S, Hiura M, Yi CX, Xi L, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health PrevMed* 2012; 17(5): 357-63.

54. Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *PloSone* 2013; 8(8): e73708.
55. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, Stancato A, Loreti B, Valacchi G, Lubrano C, Raskovic D, De Padova L, Genovesi G, Korkina LG. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 248(3):285-92.
56. Caress SM and Steinemann AC. A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2005; 59(6): 300-305.
57. Caress SM and Steinemann AC. A review of two-phase populations study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect* 2003; 111(12): 1490-1497.
58. Steinemann AC. National Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities. *J Occup Environ Med* 2018; 60(3): e152-e6.
59. Pigatto PD, Guzzi G. Prevalence and risk factor for MCS in Australia. *Preventive medicine Reports* 2019.
60. Steinemann AC. Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities in Australia. *Prev Med Rep* 2018; 10: 191-194.
61. Hausteiner et al. Self reported chemical sensitivity in Germany: a population based survey. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208(4): 271-278.
62. A proposed care model for a complex chronic condition: multiple chemical sensitivity. Sampalli T et al. *Nuova Scotia Environmental Health Centre, Capital District Health Authority, Canada.*
63. Proposed model of integrated care to improve health outcomes for individuals with multimorbidities, Sampalli T. *Patient Preference and Adherence* 2012.
64. *Environ Toxicol.* 2017 Feb;32(2):490-500. Epub 2016 Mar 7. Downregulation of human paraoxonase 1 (PON1) by organophosphate pesticides in HepG2 cells. Irma Martha Medina-Díaz<sup>1</sup>, Néstor Ponce-Ruiz<sup>2</sup>, Bryana Ramírez-Chávez<sup>2</sup>, Aurora Elizabeth Rojas-García<sup>1</sup>, Briscia S Barrón-Vivanco<sup>1</sup>, Guillermo Elizondo<sup>3</sup>, Yael Y Bernal-Hernández<sup>1</sup>
65. *Toxicology.* 2013 May 10;307:115-22. Epub 2012 Jul 31. Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. Lucio G Costa<sup>1</sup>, Gennaro Giordano, Toby B Cole, Judit Marsillach, Clement E Furlong.
66. DK La, Swenberg, JA, DNA adducts: biological markers of exposure and potential applications to risk assessment., in *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, vol. 365, n. 1-3, 1996, pp. 129–146.