



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



UNIVERSITA' degli STUDI di ROMA
TOR VERGATA

INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

Modelli matematici della cinetica di escrezione degli indicatori urinari di stress ossidativo

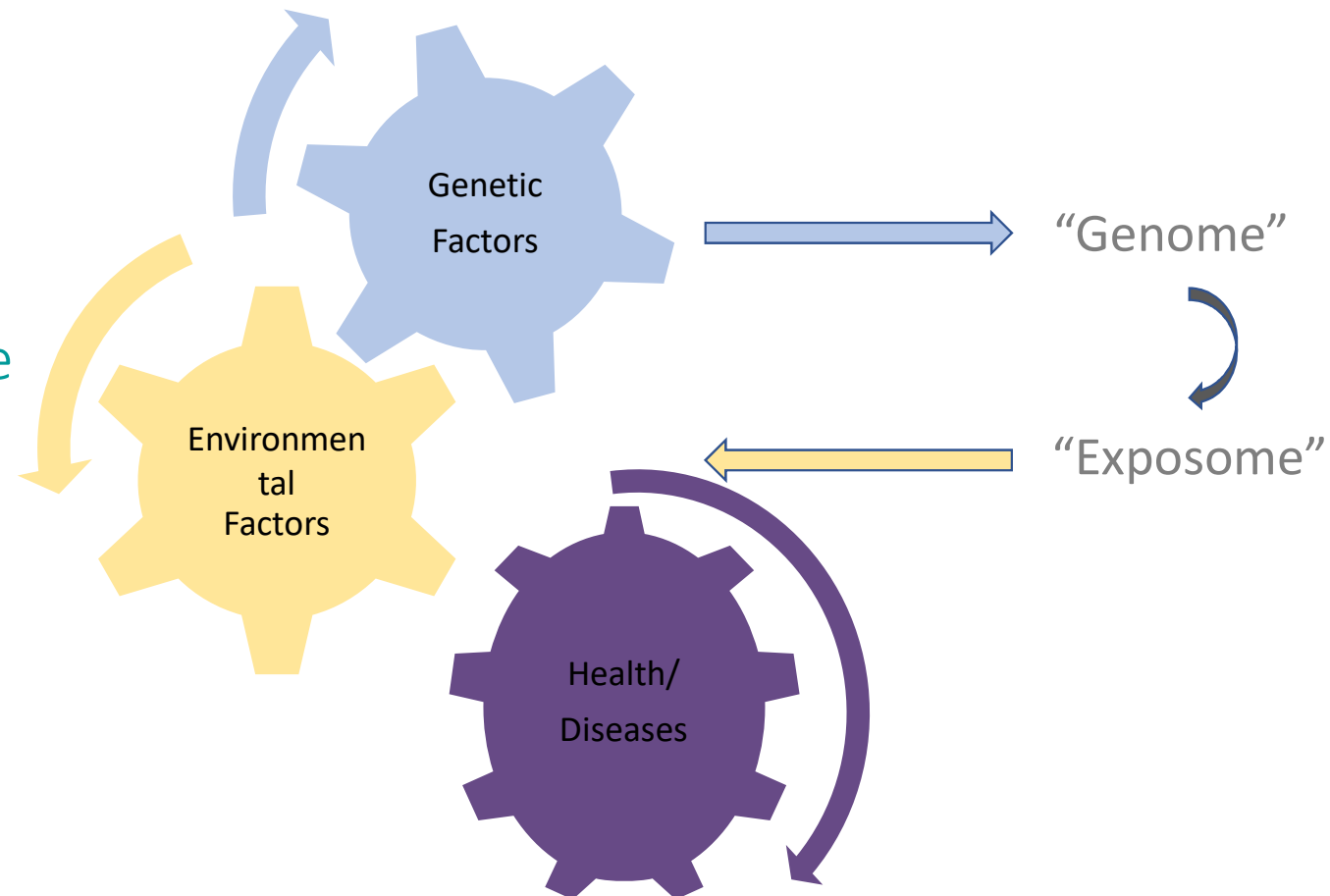
**Alberto Bersani – Università Sapienza, Dipartimento di Ingegneria Meccanica e
Aerospaziale (DIMA)**

**Giovanna Tranfo – INAIL, Dipartimento di Medicina, Epidemiologia e Igiene del
Lavoro ed Ambientale (DiMEILA)**

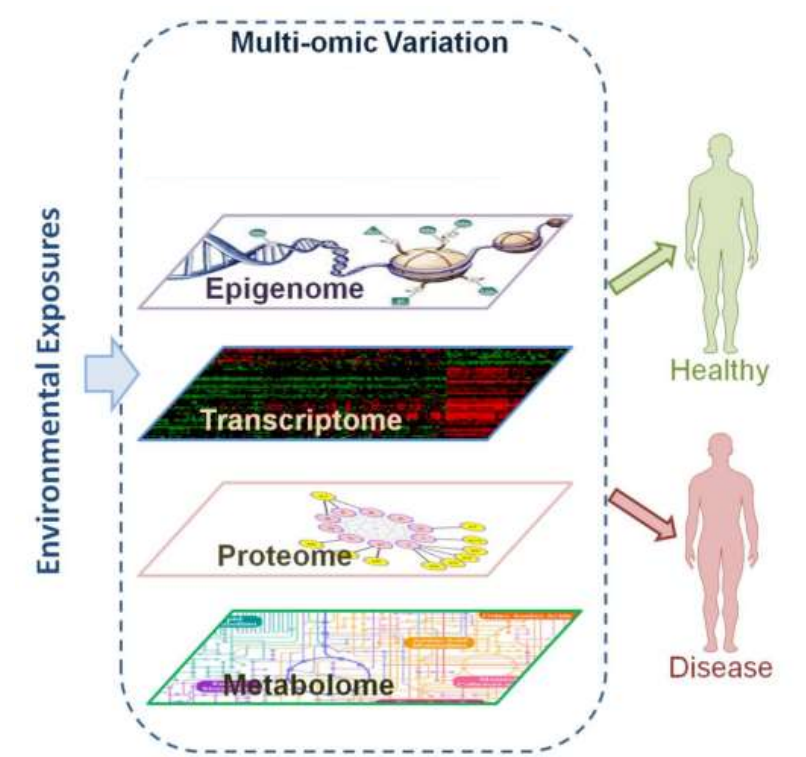
Lavoro Iperbarico: risultati della ricerca INAIL-SAPIENZA - CONGRESSO BRIC 2019 ID31 – Roma, 3 Novembre 2022

L' ESPOSOMA

Molte importanti malattie croniche derivano dalla combinazione di esposizioni ambientali e genetica umana. Mentre le influenze genetiche sulla salute sono state ampiamente studiate, stiamo solo iniziando a comprendere l'impatto delle complesse esposizioni ambientali sulla salute.

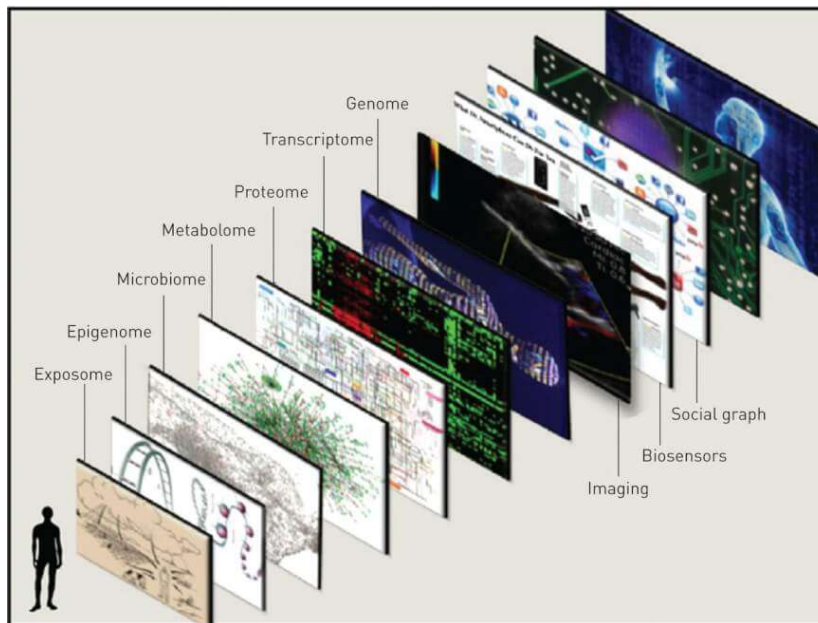


Le tecniche «omiche»
(transcriptomica, proteomica,
metabolomica/adductomica/
lipidomica, metallomica)
misurano l'esposizione interna
soggettiva



Source: Sun and Hu, 2015

La medicina di precisione



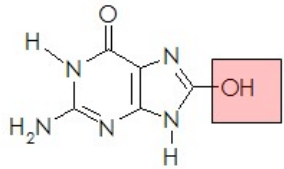
Source: Topol EJ., 2014

La conoscenza dei meccanismi di interazione fra l'organismo e gli xenobiotici e lo studio delle risposte individuali porta anche la prevenzione ad un livello superiore

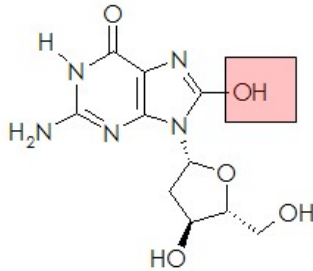
CLINICAL DATA

PRECISION
MEDICINE

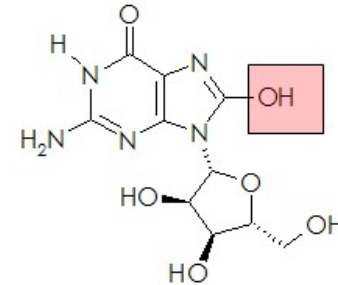
BIOMARCATORI DI STRESS OSSIDATIVO STUDIATI (Biomarcatori di effetto)



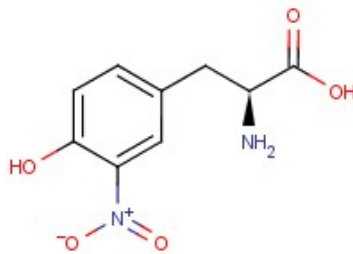
8-idrossiGuanina (8-oxoGua)



8-idrossi-2'-deossi-Guanosina (8-oxodGuo)



8-idrossiGuanosina (8-oxoGuo)

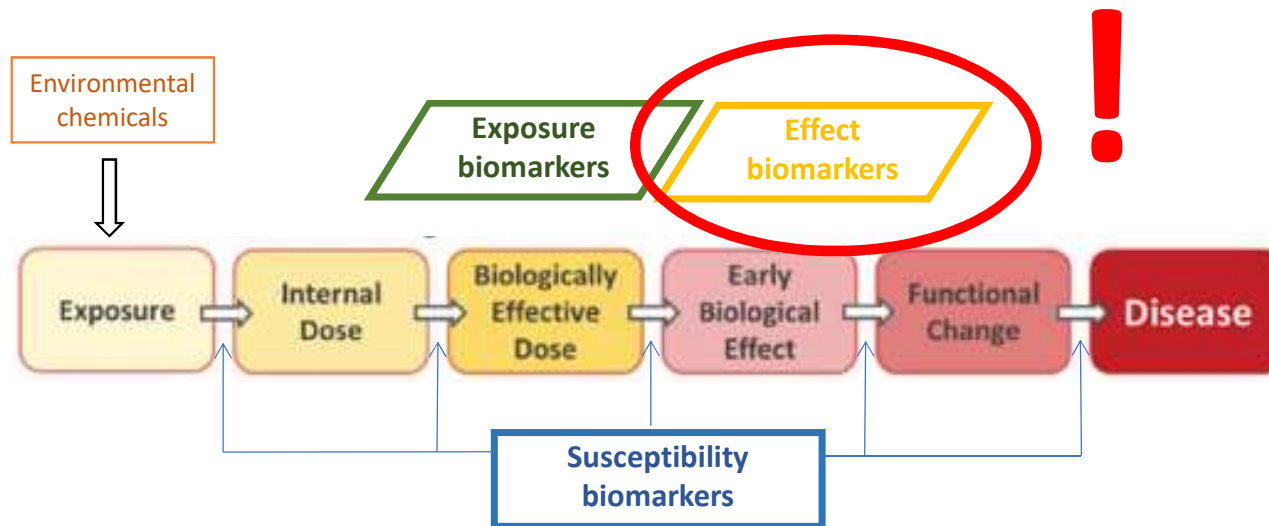


3-Nitro-L-Tirosina (3-NO₂Tyr)

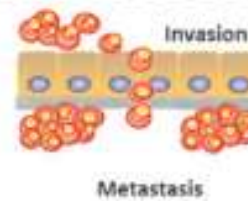


5-MetilCitidina (5-MeCyt)

IL PARADIGMA DELL'ESPOSIZIONE



Example Paradigm for Cancer



La nostra conoscenza degli indicatori di stress ossidativo deriva da studi su lavoratori in cui i prelievi vengono effettuati prima e dopo un turno di lavoro di 8 ore ...



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Levels of Urinary Biomarkers of Oxidatively Generated Damage to DNA and RNA in Different Groups of Workers Compared to General Population

Giovanna Tranfo ^{1,*}, Enrico Paci ¹, Mariella Carrieri ², Enrico Marchetti ¹, Renata Sisto ¹,
Monica Gherardi ¹, Francesca Costabile ³, Lisa Bauleo ⁴, Carla Ancona ⁴ and Daniela Pigni ¹

¹ Department of Occupational Medicine, Epidemiology, Occupational and Environmental Hygiene, INAIL Research, via Fontana Candida 1, Monte Porzio Catone, 00078 Rome, Italy

² Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, via Giustinian 2, 35128 Padova, Italy

³ CNR-ISAC—Italian National Research Council, Institute of Atmospheric Science and Climate, via Fosso del Cavaliere 100, 00133 Rome, Italy

⁴ Department of Epidemiology, Lazio Regional Health Service, Via Cristoforo Colombo 112, 00147 Rome, Italy

* Correspondence: g.tranfo@inail.it; Tel.: +39-06-9418-1436

Received: 19 July 2019; Accepted: 16 August 2019; Published: 20 August 2019

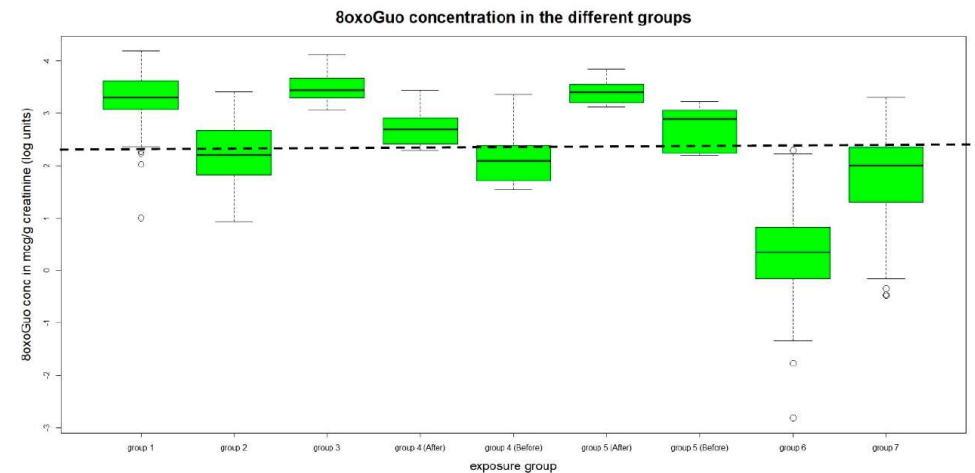


Figure 2. Urinary concentrations of 8-oxoGuo.

...oppure da studi su pazienti che hanno una situazione cronica, e quindi hanno raggiunto una velocità di escrezione costante

Journal of Parkinson's Disease 3 (2013) 461–491
DOI 10.3233/JPD-130230
IOS Press

461

Review

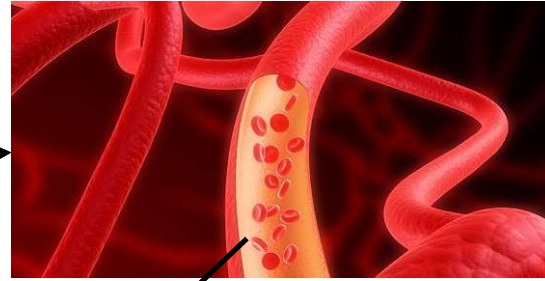
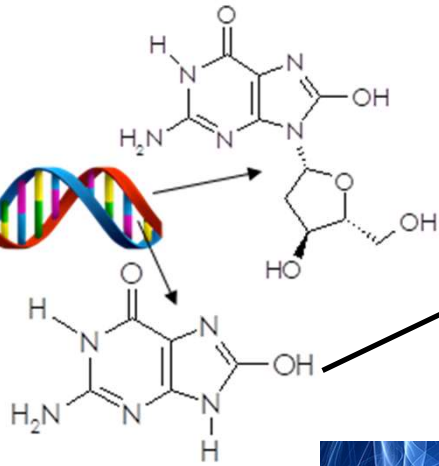
The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease

Vera Dias, Eunsung Junn and M. Maral Mouradian*

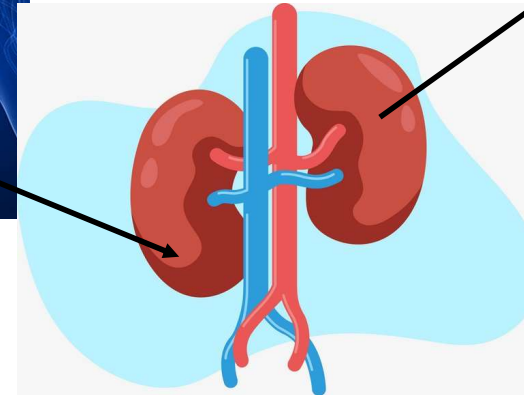
Center for Neurodegenerative and Neuroimmunologic Diseases, Department of Neurology, Rutgers - Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ, USA

ROS

I tempi di riparazione e replicazione del DNA vanno da 15 a 40 minuti



Metabolismo epatico xenobiotici 2-3 ore

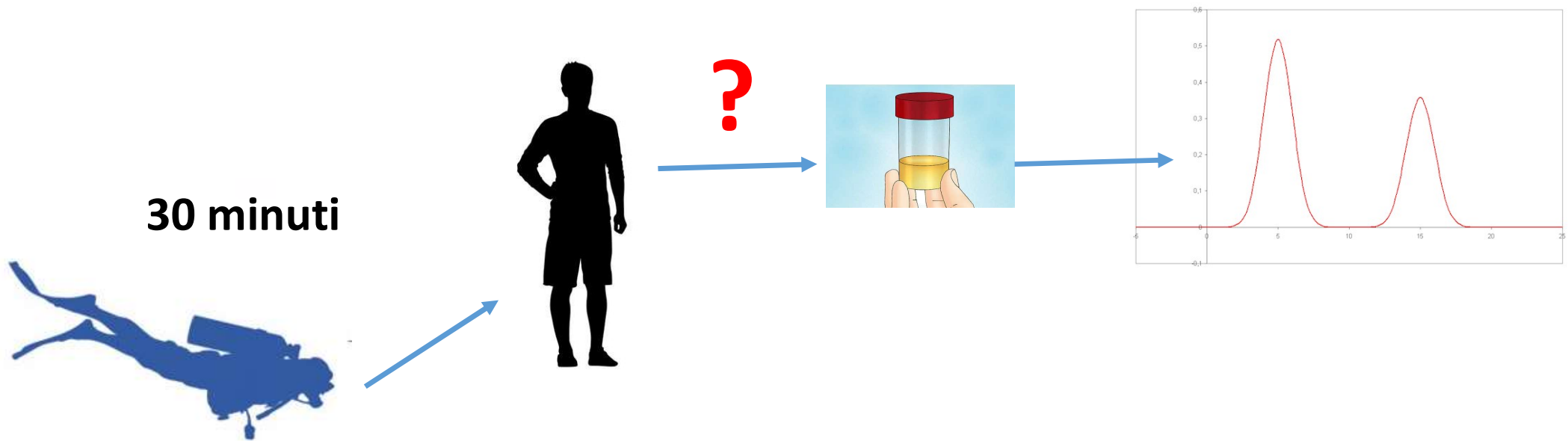


Picco di escrezione xenobiotici da 2 a 8 ore



Scopo dello studio

Determinare la tempistica di escrezione degli indicatori urinari di stress ossidativo per pianificare uno studio efficace



Sono stati studiati diversi gruppi di soggetti esposti ad atmosfera iperbarica

Luogo	n. soggetti	profondità	Temperatura acqua	Tempo di immersione + decompressione
Trevignano 2018	6	19 metri	12° C	18 minuti
Camera iperbarica 2018	6	20 metri	40 - 45 ° C	30 – 35 minuti
Trevignano 2019	4	14 – 22 metri	16° C	20 minuti
Gallipoli 2019	6	16 – 25 metri	19° C	30 minuti
Montegrotto (Y-40) 2020	5	20 metri	32° C	37 minuti
Montegrotto (Y-40) 2020	4	30 metri	32° C	55 minuti
Montegrotto (Y-40) 2020	5	40 metri	32° C	80 – 95 minuti

Sono stati prelevati campioni di urina prima e dopo l'immersione, ad intervalli di tempo fino a circa 12 ore.

Sono state misurate sperimentalmente le concentrazioni di tre metaboliti:

- **8-idrossiGuanina (8-oxoGua)**
- **8-idrossi-2'deossi-Guanosina (8-oxodGuo)**
- **8-idrossiGuanosina (8-oxoGuo)**

I tre marker sono caratterizzati dal fatto che, a causa dello stress ossidativo dovuto all'ambiente iperbarico, le loro concentrazioni nelle urine tendono ad aumentare fino a raggiungere un picco, per poi tornare, più o meno lentamente, al valore basale.

Sono stati applicati dei modelli matematici ai risultati per individuare il tempo e il valore del picco di escrezione per ciascun soggetto e per ciascun metabolita.

IL MODELLO MATEMATICO

Nel caso di stessa velocità di crescita e decrescita della concentrazione del metabolita, si può utilizzare una funzione gaussiana (a campana) della forma

$$C(t) = d + ae^{[-c(t-b)]^2}$$

d = valore basale della concentrazione

a = valore legato all'altezza del picco della concentrazione

b = tempo in cui si verifica il picco

c = valore legato alla varianza della gaussiana

Nel caso in cui la velocità di crescita può essere diversa da quella di decrescita, si può utilizzare una funzione definita a tratti

5 parametri; necessità di un numero di dati maggiore di 5 => problemi per la convergenza dell'algoritmo

$$C(t) = \begin{cases} d + ae^{[-c_1(t-b)]^2} & \text{se } t < b \\ d + ae^{[-c_2(t-b)]^2} & \text{se } t \geq b \end{cases}$$

FIT DEI DATI SPERIMENTALI

Sono state utilizzate tecniche di fitting dei dati sperimentali, al fine di determinare i parametri ottimali a , b , c_1 , c_2 , d che permettano di individuare la funzione gaussiana che passi il più vicino possibile ai dati sperimentali (metodo dei minimi quadrati).

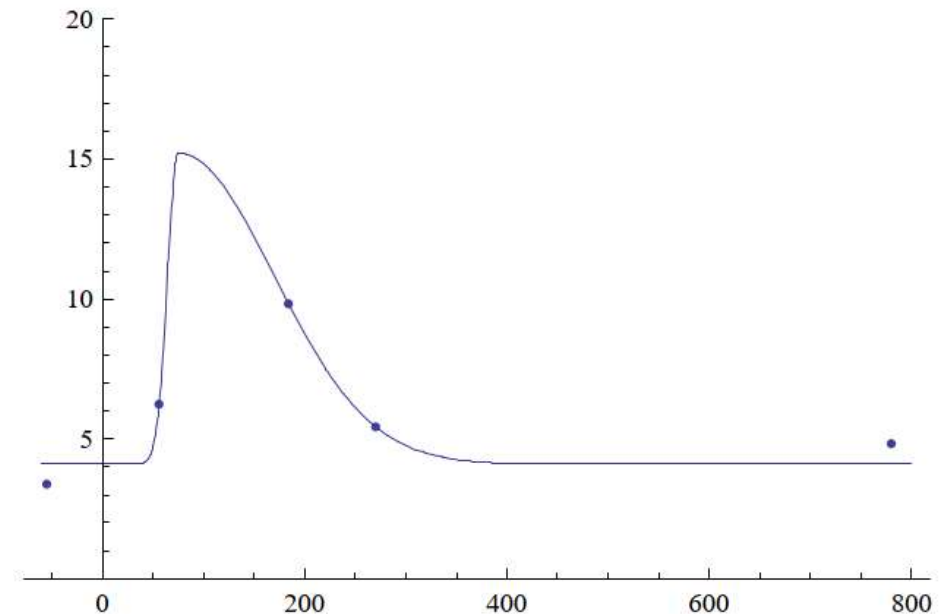
La tecnica è stata implementata in un programma che utilizza il software Mathematica®

Il tempo $t=0$ caratterizza l'inizio dell'immersione

Il tempo è calcolato in minuti

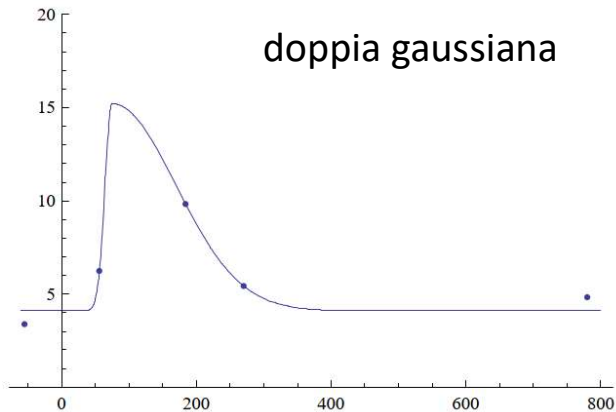
I metaboliti vengono escreti nelle urine con un certo ritardo, che varia da soggetto a soggetto

In generale, non è detto che il tempo di picco stimato corrisponda al tempo in cui si osservi il valore sperimentale più alto



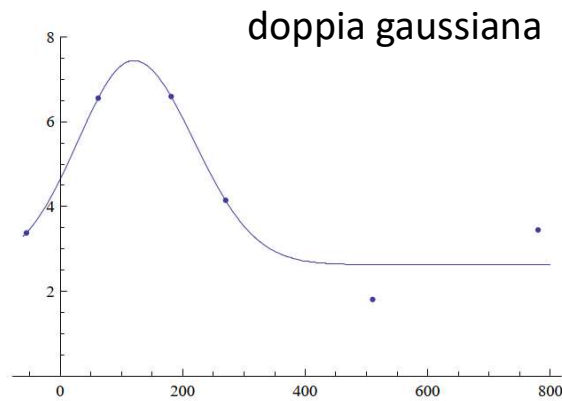
I DATI SPERIMENTALI VARIANO OVVIAMENTE DA SOGGETTO A SOGGETTO E, PER OGNI SOGGETTO, POSSONO ESSERE INFLUENZATI DALLO STATO PSICO-FISICO, DALLA TEMPERATURA DELL'ACQUA, DALLA PROFONDITA', DALLA DURATA DELL'IMMERSIONE, E DA TANTI ALTRI FATTORI FISIOLOGICI ED AMBIENTALI

8oxo-dGuo CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C



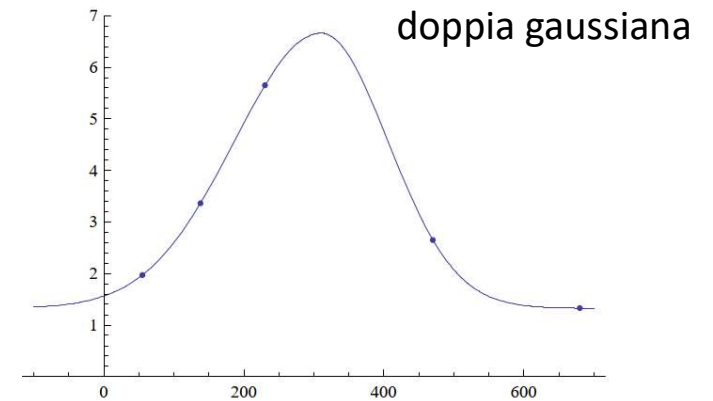
{15.2131, {t → 74.8458}}

(Sog2)



{7.44638, {t → 119.91}}

(Sog3)



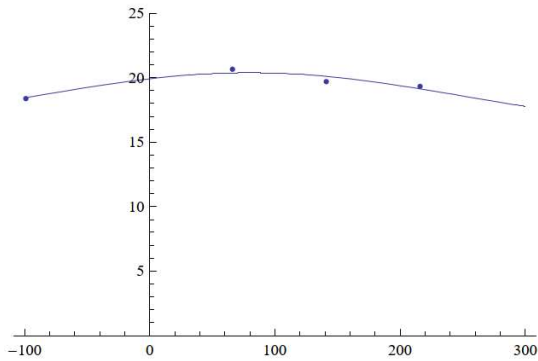
{6.66193, {t → 310.58}}

(Sog6)

8-oxodGuo INFLUENZA DELLA PROFONDITA'

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 20 metri

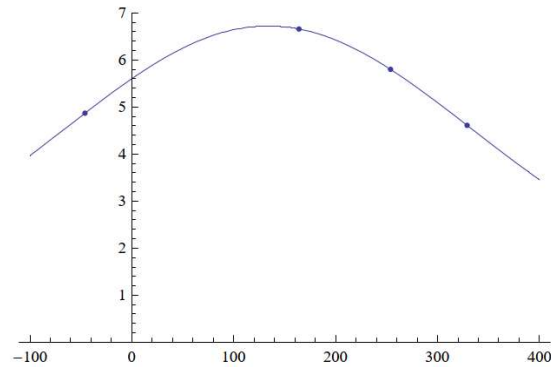
FittedModel [$15.6666 + 4.72226 e^{-0.0000165885(-79.5487+t)^2}$]



{20.3888, {t → 79.5487}}

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 30 metri

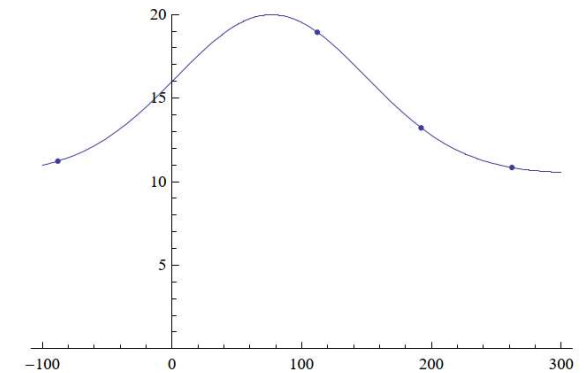
FittedModel [$1.205 + 5.51858 e^{-0.000012667(-133.755+t)^2}$]



{6.72358, {t → 133.755}}

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 40 metri

FittedModel [$10.4467 + 9.54104 e^{-0.0000927598(-76.5867+t)^2}$]



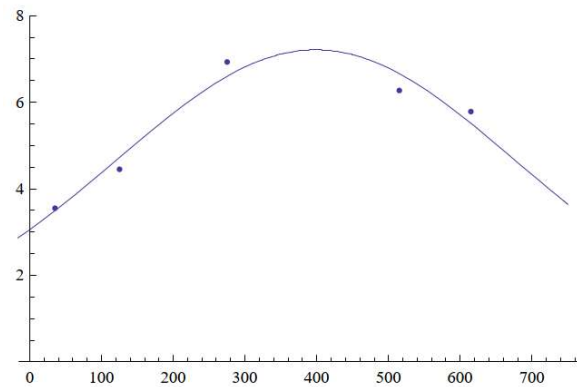
{19.9878, {t → 76.5867}}

(MG 3)

8-oxodGuo INFLUENZA DELLA TEMPERATURA/1

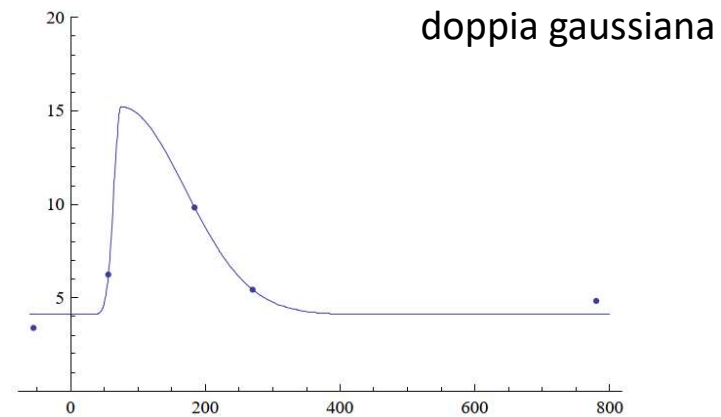
(Sog2)

FittedModel[$0.786309 + 6.42208 e^{-6.55047 \times 10^{-6} (-398.5+t)^2}$]



{7.20839, {t → 398.5}}

TREVIGNANO 2018 ; 20 metri ; 12° C

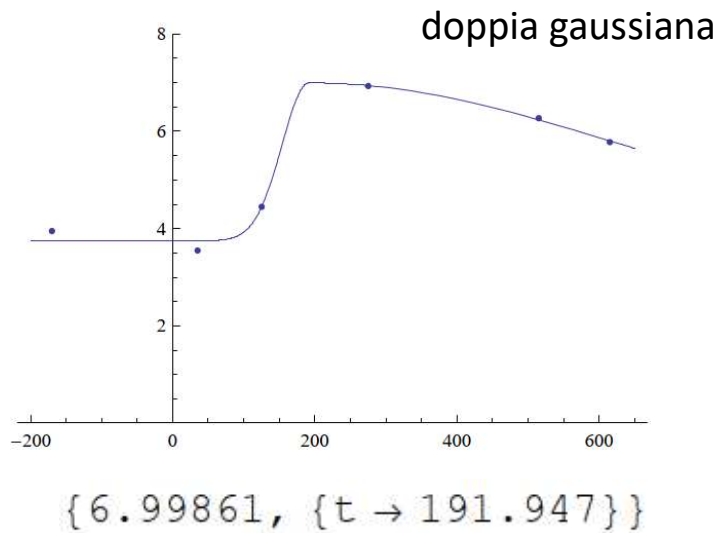


{15.2131, {t → 74.8458}}

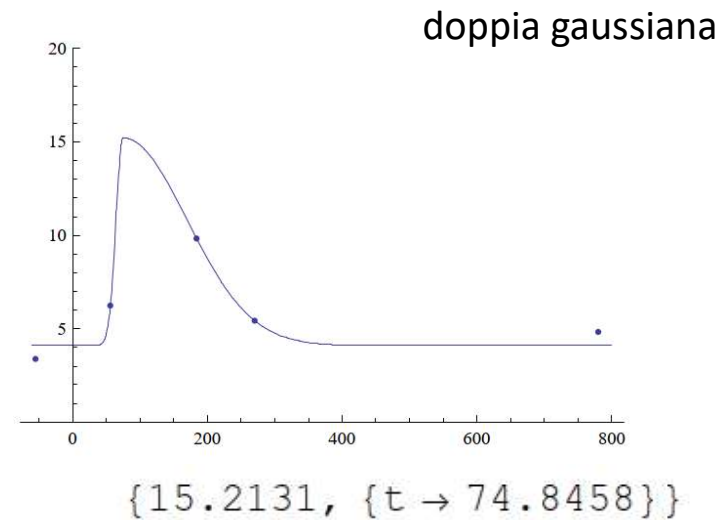
CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C

8-oxodGuo INFLUENZA DELLA TEMPERATURA/1

(Sog2)



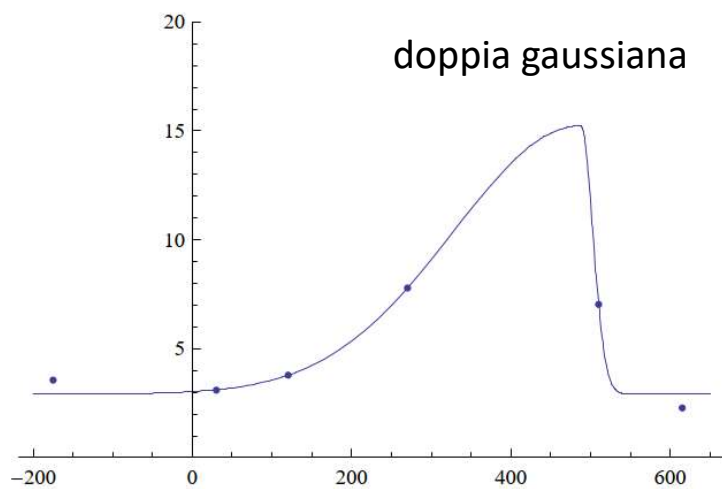
TREVIGNANO 2018 ; 20 metri ; 12° C



CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C

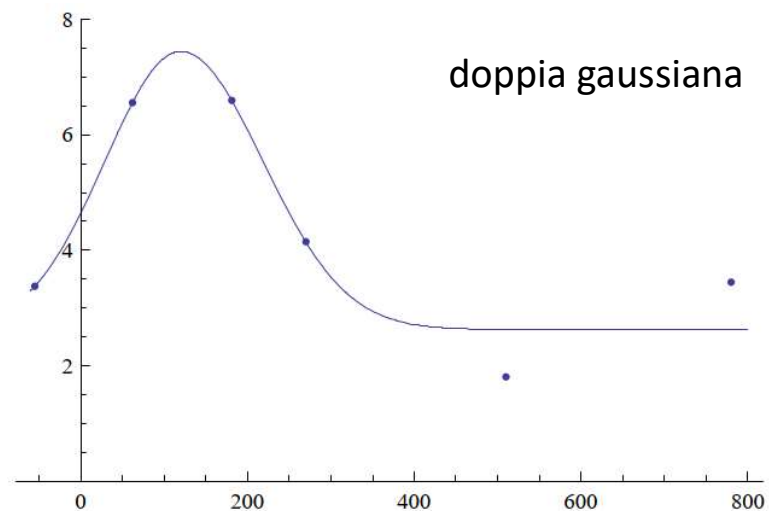
8-oxodGuo INFLUENZA DELLA TEMPERATURA/2

(Sog3)



{15.2326, {t → 487.409}}

TREVIGNANO 2018 ; 20 metri ; 12° C



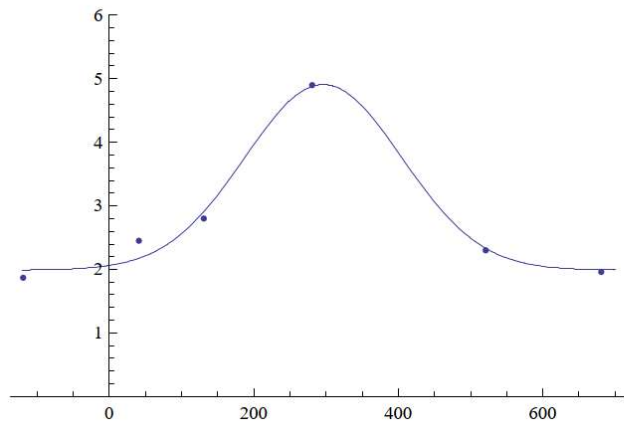
{7.44638, {t → 119.91}}

CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C

8-oxodGuo INFLUENZA DELLA TEMPERATURA/3

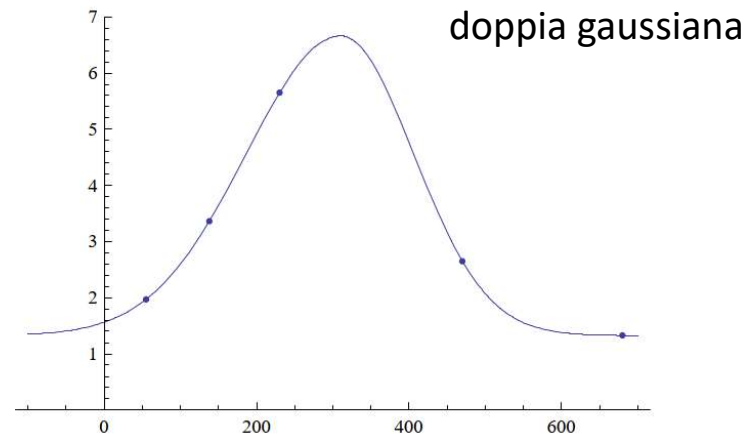
(Sog6)

FittedModel [$1.98934 + 2.91837 e^{-0.0000423651(-296.181+t)^2}$]



{4.90771, {t → 296.181}}

TREVIGNANO 2018 ; 20 metri ; 12° C



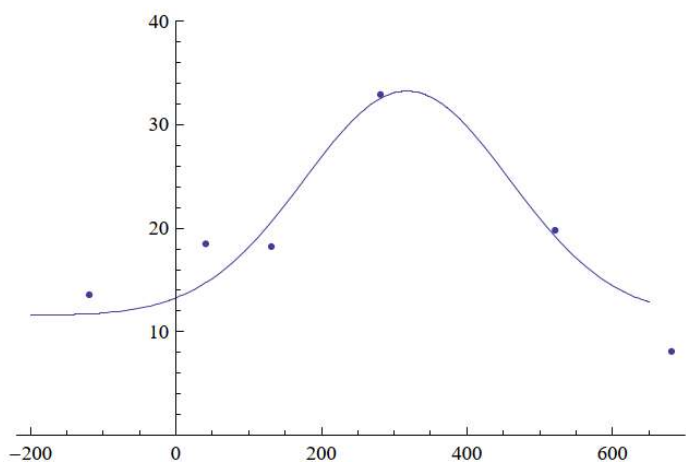
doppia gaussiana

{6.66193, {t → 310.58}}

CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C

8-oxoGuo INFLUENZA DELLA TEMPERATURA

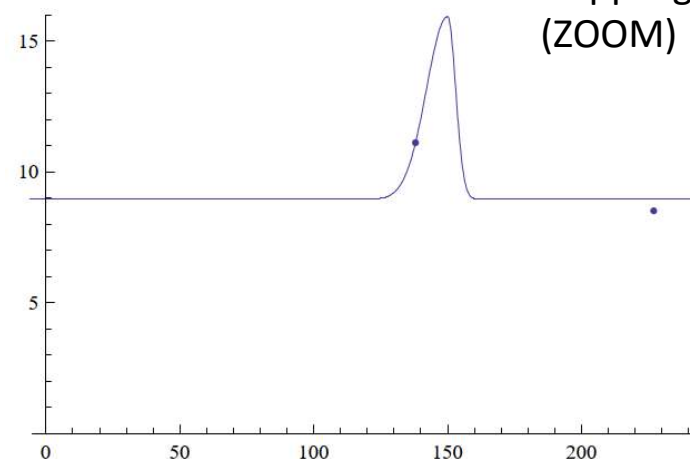
FittedModel [$11.5417 + 21.7283 e^{-0.0000251754(-317.43+t)^2}$]



{33.27, {t → 317.43}}

TREVIGNANO 2018 ; 20 metri ; 12° C

Doppia gaussiana
(ZOOM)



{15.9467, {t → 149.999}}

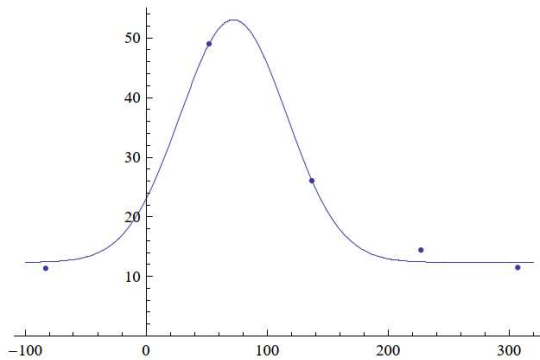
CAMERA IPERBARICA 2018 ; 20 metri ; 40-45° C

(Sog6)

8-oxoGua INFLUENZA DELLA PROFONDITA'

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 20 metri

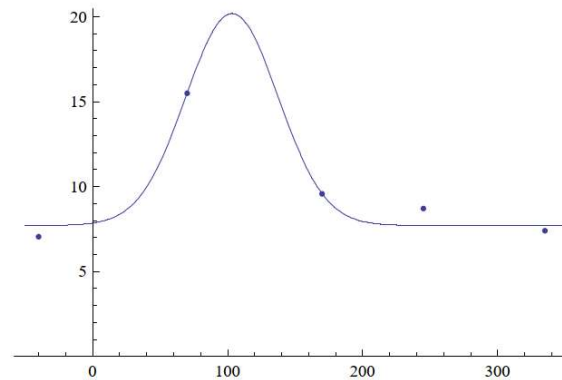
FittedModel [$12.3675 + 40.6907 e^{-0.000258482(-72.1635+t)^2}$]



{53.0582, {t → 72.1635}}

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 30 metri

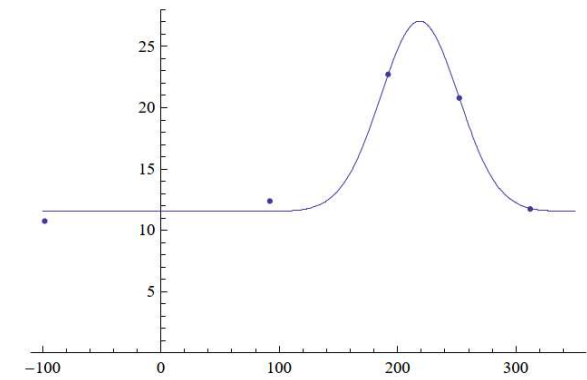
FittedModel [$7.7211 + 12.4697 e^{-0.000426845(-103.252+t)^2}$]



{20.1908, {t → 103.252}}

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 40 metri

FittedModel [$11.5097 + 15.5434 e^{-0.000463323(-218.618+t)^2}$]



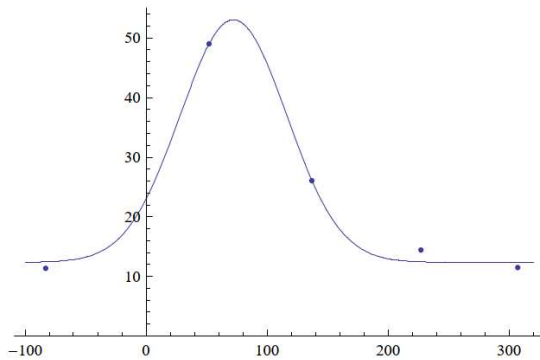
{27.0531, {t → 218.618}}

(MG 1)

8-oxoGua INFLUENZA DELLA PROFONDITA'

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 20 metri

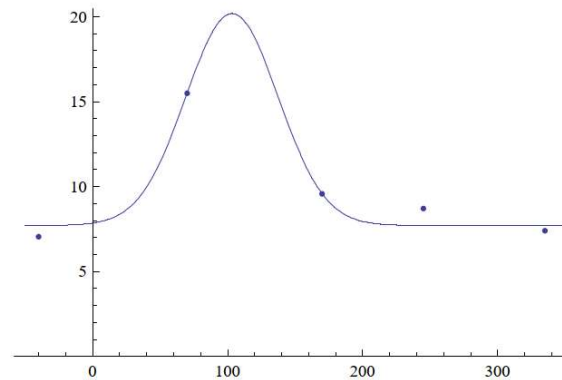
FittedModel [$12.3675 + 40.6907 e^{-0.000258482(-72.1635+t)^2}$]



{53.0582, {t → 72.1635}}

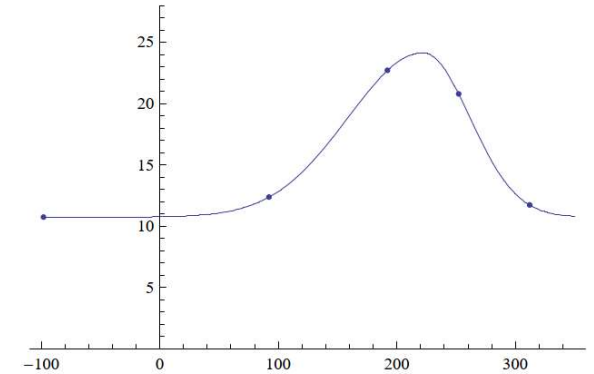
MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 30 metri

FittedModel [$7.7211 + 12.4697 e^{-0.000426845(-103.252+t)^2}$]



{20.1908, {t → 103.252}}

MONTEGROTTO 2020 (Y-40) ; 32° C ; 40 metri



{24.1358, {t3 → 222.187}}

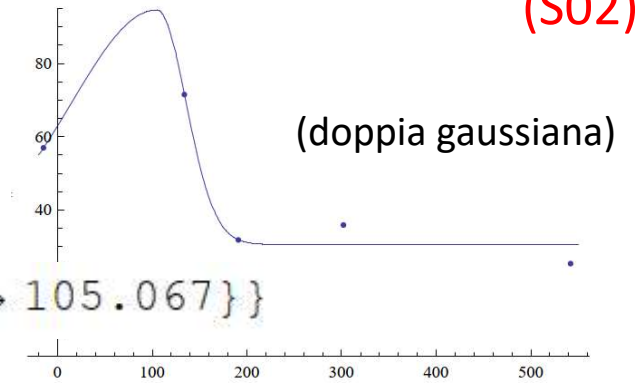
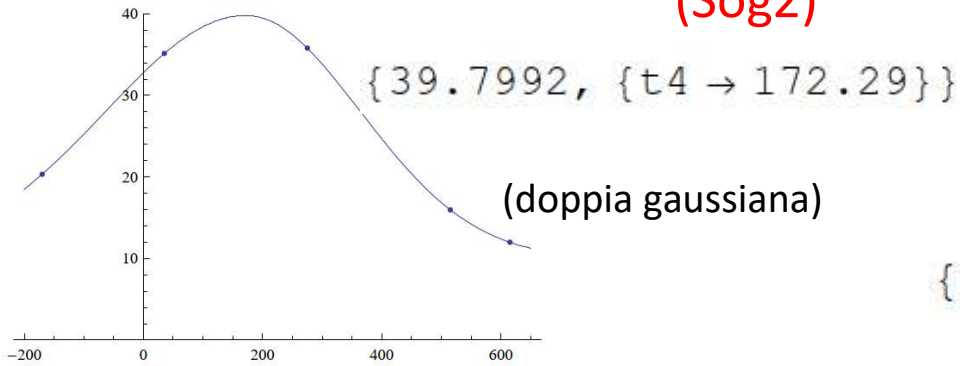
(doppia gaussiana)

(MG 1)

8-oxoGua INFLUENZA DELLA TEMPERATURA

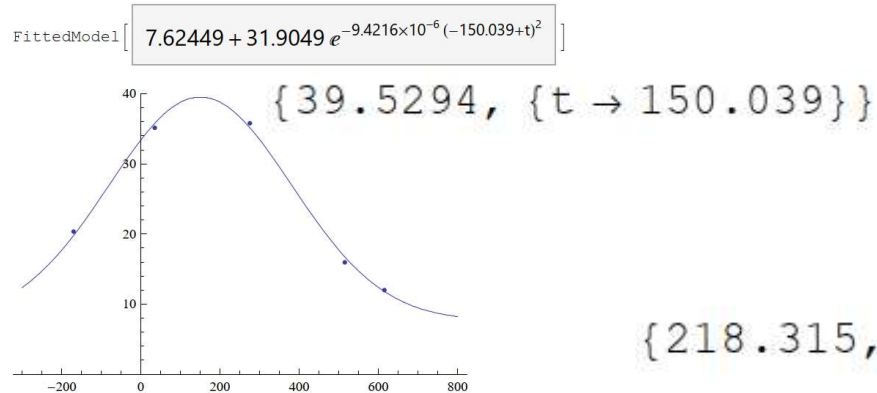
(Sog2)

(S02)

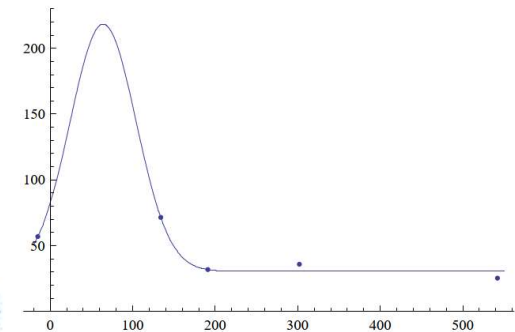


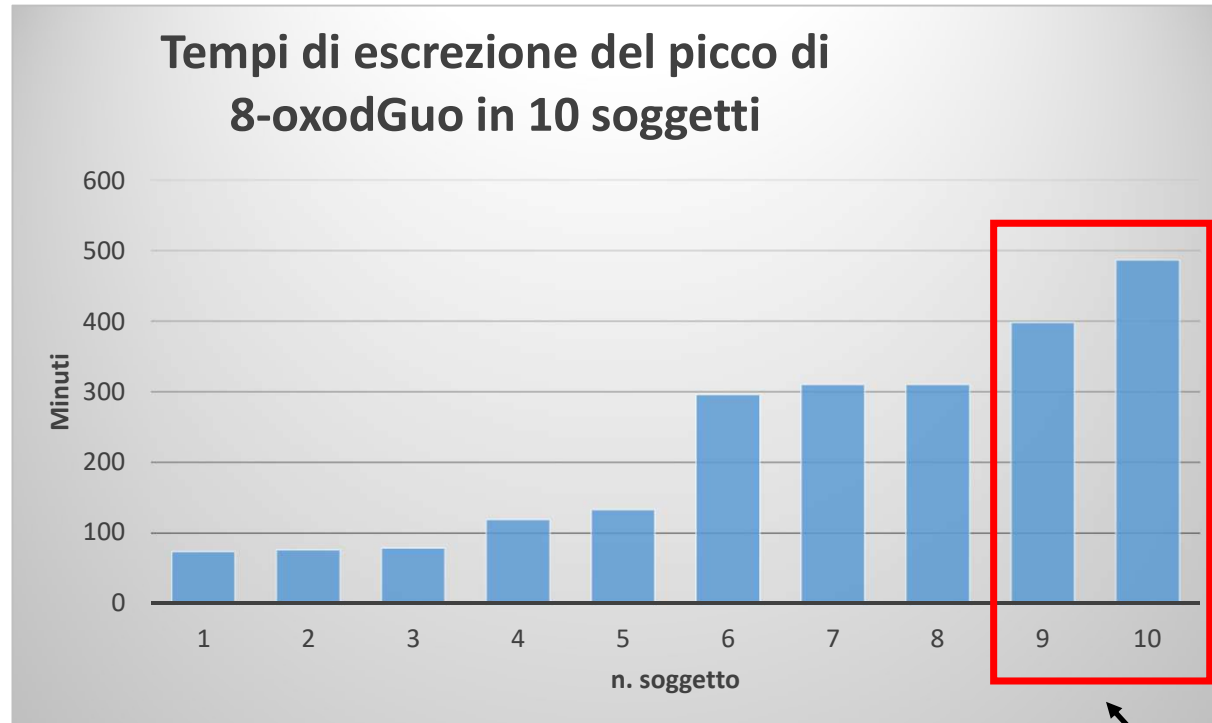
TREVIGNANO 2018 ; 12° C ; 20 metri

TREVIGNANO 2019 ; 16° C ; 20 metri



FittedModel [30.665 + 187.65 e^{-0.000313031 (-64.2183+t)²}]



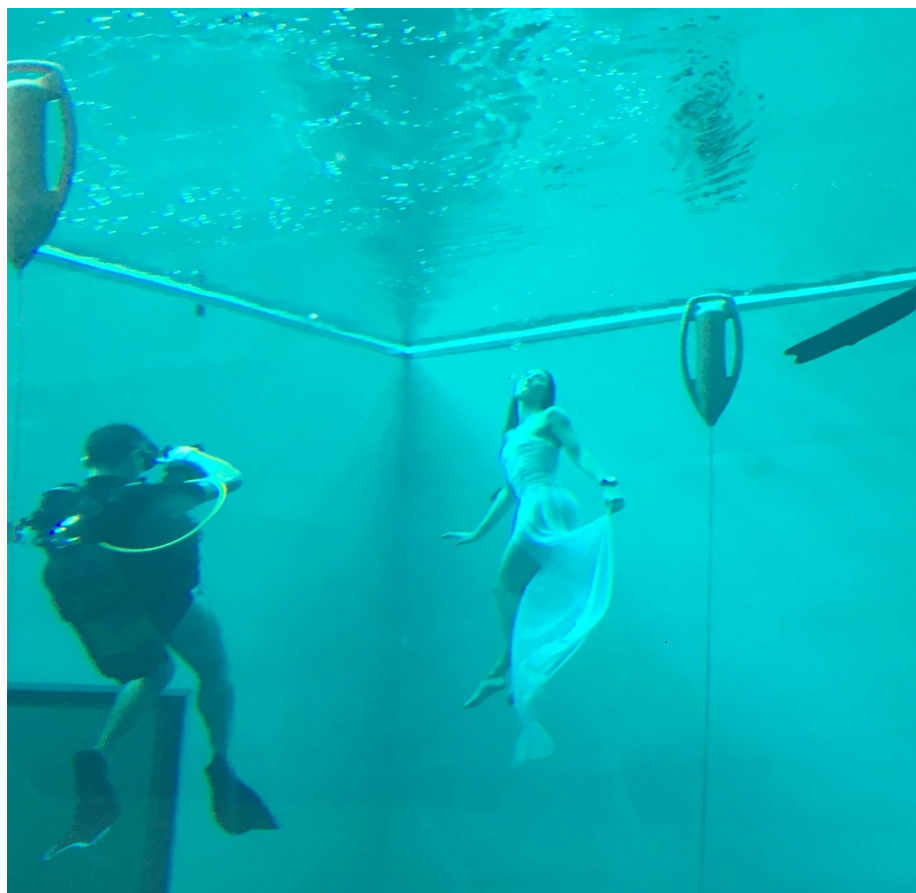


TREVIGNANO 2018

Dati simili si osservano anche per 8-oxoGua e 8-oxoGuo

CONCLUSIONI

1. Il tempo di escrezione degli indicatori urinari di stress ossidativo varia in base a parametri soggettivi, rendendo talvolta non leggibile la variazione dovuta all'atmosfera iperbarica
2. Il tempo di escrezione degli indicatori urinari di stress ossidativo varia in funzione della profondità dell'immersione
3. Il tempo di escrezione degli indicatori urinari di stress ossidativo diminuisce all'aumentare della temperatura di immersione
4. Per individuare il picco di escrezione, il tempo di campionamento delle urine dovrebbe essere compreso fra 0 e 500 minuti dopo l'immersione ad intervalli di 100 minuti circa.
5. Ulteriori esperimenti permetteranno di restringere questo intervallo in funzione di profondità e temperatura



Grazie per la vostra attenzione!