

Tossicità da metalli pesanti nell'autismo

Per comprendere il danno provocato all'organismo dai metalli pesanti dovremmo avere una visione d'insieme di questi elementi (arsenico, cadmio, cromo, alluminio, piombo e mercurio) e di come interferiscono sui pathways biochimici.

Negli ultimi anni con il termine **metalli pesanti** si è voluto determinare un gruppo di metalli e semimetalli, o metalloidi associati a tossicità, anche se ci sono da più parti indicazioni a una nuova classificazione come indicato dall'International Union of Pure and Applied Chemistry.

Negli ultimi periodi sono stati introdotti nell'ecosistema diversi metalli di origine antropica che hanno aggravato l'inquinamento ambientale, un esempio tra i più importanti è l'incenerimento dei rifiuti; in questo caso i metalli pesanti che creano più preoccupazione sono: **cadmio, cobalto, arsenico, cromo**, mercurio, manganese, rame, tallio, **nicel**, piombo e alluminio. Il semimetallo degno di maggior attenzione per la tossicità e cancerogenicità è l'**arsenico** (spesso trovato nei capelli dei bambini con ASD – Autism Spectrum Disorder) che allo stato puro non sembra mostrare tossicità, ma lo diventano tutti i suoi derivati che entrano a far parte come composto nei pesticidi, erbicidi e insetticidi.

A titolo informativo è opportuno menzionare il coinvolgimento dei metalli pesanti nel processo di cancerogenesi, distinguendo l'azione cancerogena e pro-cancerogena, anche se in quest'ambito non è opportuno approfondire quest'aspetto.

La tossicità dei metalli e dei loro composti dipende dalle loro proprietà fisico-chimiche, importante è la loro proprietà lipofila, la concentrazione nei tessuti ed i tempi di esposizione; il mix più pericoloso è la prolungata esposizione a dosi minime.

L'induzione di stress ossidativo, l'inefficienza dei sistemi di detossificazione, il blocco dei meccanismi di riparazione del DNA e cosa più importante la variazione (modulazione) EPIGENETICA dell'espressione genica, sono i meccanismi che determinano il danno.

E' noto che tutti gli esseri viventi utilizzano per l'espletamento delle funzioni vitali, in particolare per i **processi enzimatici**, quantità variabili di elementi, tra i più importanti: ferro, zinco, rame, manganese.

L'enzima è una proteina in grado di catalizzare una reazione chimica, in altre parole la facilita e accelera i processi biochimici all'interno della cellula, che in loro assenza avverrebbero in tempi lunghi e quindi non ottimali per la vita stessa della cellula.

Gli enzimi sono necessari, come già accennato, per il metabolismo della cellula, ma soprattutto per la formazione di ATP che è la moneta energetica per i processi cellulari; si può comprendere a questo punto la pericolosità a livello molecolare dell'introduzione nell'organismo di metalli pesanti.

Una volta penetrati nell'organismo questi elementi tossici interagiscono con le proteine e per la loro natura cationica, come dimostrato in vitro, possono formare **addotti con il DNA**.

Le interazioni con le proteine sembrano essere le più importanti dal punto di vista patogenetico, infatti sono state individuate diverse proteine "bersaglio", quali quelle implicate nella riparazione del DNA.

Un esempio importante sono le *zinc finger protein*, gruppo di proteine che dipendono dalla presenza di Zinco e sono caratterizzate da quattro cisteine invarianti e/o residui di istidina che complessano l'atomo di zinco per formare il dominio *zinc finger* coinvolto sia nel legame con il DNA, sia nelle interazioni proteina-proteina.

Appartengono a questa famiglia proteine che hanno un ruolo importante nei processi di segnalazione del danno del DNA e di riparazione. La più nota è la *p53*, meglio conosciuta come proteina anti-tumorale 53 (guardiano del genoma), che regolando il ciclo cellulare ricopre il ruolo di soppressore tumorale.

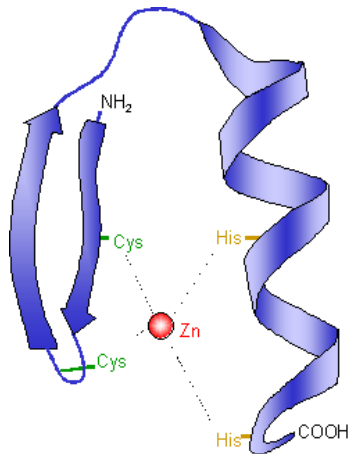


Fig.1 motivo *zinc finger* caratterizzato dalla presenza di un atomo di zinco o nel caso dei motivi zinc “cluster” da due.

I sistemi di riparazione del DNA entrano in gioco non solo per induzione da parte di mutageni ambientali ma anche per danni endogeni al DNA, per esempio lo **stress ossidativo** da produzione di specie reattive dell'ossigeno **ROS** e dell'azoto **RNS** che **provocano danno per genotossicità indiretta causata dai metalli**. *Preme ricordare che ROS e RNS sono induttori di segnali mitogeni e attivano la trascrizione genica, anche a concentrazioni minime.* A concentrazioni più alte ROS e RNS possono danneggiare le biomolecole più importanti quali: lipidi, proteine e acidi nucleici e come conseguenza si ha danno sulle principali strutture cellulari, quali la membrana cellulare. I ROS e i RNS possono essere rimossi dall'organismo attraverso sistemi di detossificazione di fase I e fase II, al fine di non provocare danni letali alle cellule.

Nei bimbi autistici abbiamo trovato spesso presenza di metalli pesanti e squilibri di membrana (rilevato con l'esecuzione dell'analisi minerale tissutale, e FatProfile).

In pochi decenni ci siamo trovati di fronte a oltre 100.000 molecole chimiche di sintesi che per i nostri sistemi biologici, e soprattutto per i nostri recettori cellulari, sono novità, ricordando che il genoma non è in grado di adattarsi in modo così veloce ai cambiamenti ambientali.

Non conosciamo ne le loro interazioni e i loro effetti sulle cascate biochimiche intracellulari, sui meccanismi dell'espressione genica, ne gli effetti biochimici diretti o immuno-mediati che i peptidi trasformati rischiano di avere a livello immunologico e/o neuro-endocrino, “ingannando” o alterando i recettori membranari, citoplasmatici, mitocondriali e nucleari..

Nulla sappiamo delle alterazioni epigenetiche e delle interferenze sulla programmazione epigenetica fetale (programmi di espressione genica) nell'ambito dei tessuti ed organi deputati alla regolazione neuro-endocrino-metabolica dell'uomo.

L'immissione in ambiente di molecole ad azione mimetica, metalli pesanti ed altri inquinanti che possono creare problemi allo sviluppo neuro-endocrino dell'embrione, del feto e del bambino è cosa nota e confermata da una moltitudine di studi scientifici.

The Lancet 12 riporta uno studio importantissimo della Harvard School of Public Health riguardante la tematica della “pandemia silenziosa”, cioè dei danni neuro-psichici che sono in continua crescita e interessano almeno il 10% dei bambini del cosiddetto mondo civilizzato.

I metalli pesanti hanno la capacità di penetrare in tutti i tessuti, nelle cellule e in tutti gli organelli cellulari, compreso il nucleo dell'adulto e del feto, alterando l'assetto epigenetico e l'espressione genica delle diverse fasi dello sviluppo, oltre ad interferire con i sistemi enzimatici come già riportato.

Solo a titolo di esempio riportiamo il caso dell'incidente della baia di Minamata, che provocò avvelenamento da mercurio nelle donne in stato di gravidanza che mangiavano pesce inquinato dal metallo fuoriuscito da un

impianto industriale. In queste situazioni il mercurio è trasformato in mercurio organico da microrganismi solfato-riduttori, passa nella catena alimentare perché biomagnificato, e giunge sulla tavola delle ignare donne che lo assorbono e lo distribuiscono nelle loro membrane biologiche e in quelle dei feti, danneggiandoli. I danni maggiori si evidenziano a livello neurologico con deficit mentali e paralisi.

L'avvelenamento dei bambini sta diventando un fatto sistemico con progressione impressionante per la presenza nell'ambiente di tante altre sostanze tossiche come pesticidi, diserbanti, insetticidi, PCBs, diossine e altri che ritroviamo nella placenta, nel sangue cordonale e nel latte materno.

Una nota a parte è riservata alle micotossine che ledono le giunzioni strette fra gli enterociti aprendo la strada alla permeabilità intestinale; tali sostanze risultano essere teratogene, mitogene, cancerogene e **immunodepressive**. Tutto quanto su riportato potrebbe contribuire a rendere vulnerabile il sistema immunitario del bambino ed esporlo a qualsiasi tipo di patologia.

Nei miei piccoli pazienti affetti da autismo, già all'età di due anni si riscontrano (mineralogramma su capello) elevati livelli di mercurio, alluminio, arsenico e piombo, oltre a bassi livelli di selenio, zinco e rame. Importante da segnalare lo squilibrio degli elettroliti più comuni che denunciano uno stress ossidativo, che si conferma, sia con la bioimpedenziometria, sia con lo studio degli acidi grassi di membrana.

E' ormai accertato che la pressione ambientale e la presenza di metalli pesanti giocano un ruolo chiave nello sviluppo dell'ASD (Autism spectrum disorder). Un aumento delle concentrazioni di Cu, Pb e Hg, e una diminuzione delle concentrazioni di Mg e Se nei capelli e/o unghie di soggetti autistici potrebbero essere correlati con il livello di gravità della patologia.

Alluminio

Nell'ASD, da più parti, sono chiamati in causa la compromissione delle funzioni immunitarie ed i fattori ambientali, tra cui la vaccinazione, è sempre più sospettata di giocare un ruolo importante.

Analizzando il database del Vaccine Adverse Events USA System CDC (VAERS) è stato evidenziato il legame tra ASD e alluminio contenuto nei vaccini: alla fine del secolo scorso è stato rilevato un aumento di casi di in concomitanza della diminuzione dell'uso di mercurio nei vaccini (con funzione di conservante) ed un aumento di alluminio sotto forma di sale (come adiuvante).

Ricordiamo che i bambini con ASD sono particolarmente vulnerabili ai metalli tossici come l'alluminio e il mercurio, a causa della mancanza di solfato sierico e glutazione (importanti per i sistemi di detossificazione di fase II dell'organismo) e che la quantità di alluminio presente nei vaccini è di gran lunga superiore al livello massimo capace di dare danni neurologici.

Il sistema immunitario (SI) permette all'organismo di difendersi da "aggressioni" di sostanze estranee (virus, batteri, parassiti, ...) che sono chiamati *antigeni* producendo **anticorpi** specifici. A volte il SI è deregolato per motivi ambientali e genetici e questo può causare disturbi immunologici (malattie autoimmuni-diabete di tipo 1, celiachia, artrite reumatoide, psoriasi, SLA,...-, malattie neurologiche, allergie, ..).

Il 90% del sistema immunitario è localizzato nelle mucose dell'organismo, rappresentando nella quasi totalità dei casi la corretta via di attivazione del SI stesso. Generalmente il SI è in grado di "ricordare" gli antigeni con cui è venuto a contatto; in teoria la memoria dovrebbe essere mantenuta a vita, ma in realtà, come per la memoria cerebrale, vengono mantenuti solo i ricordi più intensi (corretta stimolazione del SI), così che per mantenere la memoria immunitaria c'è bisogno di richiami mediante stimolazioni antigeniche.

I vaccini non stimolano correttamente il SI, così che per avere una memoria immunitaria c'è bisogno di inoculare diverse dosi di vaccino all'organismo (e non sempre vengono prodotti anticorpi): la produzione di anticorpi da parte della memoria cellulare dipende da quanto forte è stata la risposta Th1, cioè da quanto corretta è stata la stimolazione del SI. Per questo dopo le vaccinazioni, alcune persone producono grandi quantità di anticorpi ed altre non ne producono affatto.

La vaccinazione, altro non è che l'inoculazione di proteine virali, batteriche e tossine; ma queste proteine, inoculate da sole non sono in grado di provocare una risposta immunitaria. C'è quindi bisogno di provocare una infiammazione nel posto di inoculazione, in modo da attivare l'immunità innata e di conseguenza quella

acquisita, capace di mantenere la memoria. L'infiammazione è provocata dall'aggiunta di sali di alluminio nei vaccini che, in realtà ha un doppio compito:

- innescare la risposta infiammatoria
- intrappolare l'antigene in modo da rilasciarlo lentamente, nella speranza di innescare la memoria immunitaria.

Così l'uso dell'alluminio come adiuvante nei vaccini è la norma anche se i meccanismi che li conferiscono queste proprietà non sono ancora noti, nonostante siano stati condotti diversi studi sia *in vivo* (animali) che *in vitro* (colture di cellule del sangue).

Fra i primi studi effettuati allo scopo di chiarire i meccanismi di azione dell'idrossido di alluminio, bisogna ricordare *Ulanova et al.*, che hanno valutato l'effetto diretto dell'idrossido di Alluminio sui monociti umani *in vitro*. I monociti sono cellule presenti nel sangue capaci di intercettare sostanze estranee all'organismo, di fagocitarle e di attivare la risposta immunitaria secondo una complessa danza di interazioni e comunicazioni cellulari. Nel lavoro citato sono stati osservati cambiamenti rilevanti nelle proprietà accessorie dei monociti dopo l'esposizione a breve termine in coltura di idrossido di alluminio:

- un **aumento dell'espressione delle molecole accessorie per l'attivazione dei linfociti T**: CD40, CD54, CD58, CD86, MHC II (Maggiore Complesso di Istocompatibilità di classe II)
- **differenziazione dei monociti in coltura in cellule morfologicamente simili alle cellule dendritiche**; le cellule dendritiche sono cellule altamente specializzate capaci di presentare l'antigene per scatenare la risposta immunitaria; tali cellule sono scarsamente presenti nel sangue e si originano da precursori presenti nel midollo osseo in seguito a particolari stimoli antigenici e "messaggi cellulari"
- **aumento della sintesi di interleuchina-4 (IL-4) mRNA**; l'IL4 è un messaggero delle cellule dei SI, capace di aumentare la produzione di anticorpi attraverso la stimolazione dei linfociti Th2
- **l'aumento dell'espressione cellulare di MHC di classe II** (che indica attivazione immunitaria) **non si è verificato dopo l'aggiunta di anticorpi anti IL-4 in coltura**, capaci di neutralizzare l'effetto dell'IL4 prodotta dai monociti stimolati dall'idrossido di alluminio.

Questi risultati suggeriscono che l'idrossido di alluminio è in grado di stimolare direttamente i monociti a differenziarsi attivando la risposta immunitaria cellulo-mediata, cioè capace di coinvolgere i linfociti T. In questo lavoro è stata evidenziata la capacità di indurre i monociti a produrre l'IL4, molecola capace di attivare i linfociti Th2, predisposti a stimolare la produzione di anticorpi ma coinvolti anche nella patologia delle allergiche. Questo spiegherebbe il potente effetto adiuvante dell'idrossido di alluminio, senza il quale gli antigeni somministrati non evocherebbero alcuna risposta.

I composti di alluminio sono stati ampiamente utilizzati come coadiuvanti umani per più di settanta anni. Ad oggi nonostante i numerosi studi effettuati (*Hanfen Li et al.*, 2007; *Lambert S.L et al.*, 2012; *Pashine A. et al.*, 2005; *Seubert A. et al.*, 2008;...), non sono stati ancora chiariti i meccanismi di azione dell'idrossido di alluminio, unico adiuvante autorizzato per la somministrazione di vaccini nell'uomo né è stata trovata una molecola capace di sostituirlo. Si ipotizza che gli adiuvanti formino un "deposito" presso il sito di iniezione, da cui l'antigene viene rilasciato lentamente, portandolo ad una prolungata esposizione alle APC e quindi ai linfociti, mentre è stato dimostrato che l'idrossido di alluminio migliora l'assorbimento dell'antigene dalle APC *in vitro*.

Al contrario le ricerche effettuate anche in campo immunologico non hanno fatto altro che complicare l'interpretazioni dei risultati ottenuti. È noto, soprattutto da esperimenti condotti *in vitro*, che il loro effetto immuno-

adiuvante è associato con l'induzione di risposte Th2, **ma i meccanismi alla base di questo effetto restano sconosciuti.**

In realtà *Li H. et al* (2007), in esperimenti in vitro, hanno dimostrato come l'idrossido di alluminio è capace di evocare sia la risposta di tipo Th1 (coinvolta nelle malattie autoimmuni) che Th2 (coinvolta nelle allergie), e questo dipende dal microambiente in cui viene stimolata la risposta immunitaria. L'idrossido di alluminio sembra stimolare l'attivazione a cascata delle caspasi, quindi dell'infiammosoma, in particolare della caspasi 1; tale proteina è capace di permettere il rilascio delle interleuchine IL1 e IL18: IL 1 attiva i linfociti T helper, in particolar modo i linfociti Th2, aumentando la produzione di anticorpi. IL 18 attiva cellule diverse in funzione del microambiente in cui si trova:

- se c'è IL12 attiva la risposta di tipo Th1
- se non c'è IL12 attiva la risposta Th2

E i meccanismi alla base di questi effetti (per altro sempre *in vitro*) **restano sconosciuti**, nonostante l'infiammosoma è correlato con i danni al sistema nervoso centrale (*Bhat and Steinman, 2012*)

L'unica cosa chiara (dimostrata anche per le cellule dendritiche, le principali APC dell'organismo) è che il tipo di risposta immunitaria dipende da 2 fattori in particolare:

1. **TIPO di Patogeno** che stimola la risposta immunitaria (normalmente tutti i virus, ad eccezione dell'HIV, Influenza e Morbillo, aumentano la quantità di IL12 stimolando la risposta di tipo Th1)
2. **TIPO di Ambiente del Sistema Immunitario**, cioè il microambiente del singolo individuo in cui avviene la risposta immunologica, definito dalla presenza di interleuchine proinfiammatorie (risposta Th1) ed antinfiammatorie (Th2). Un esempio del microambiente è proprio quello del lattante: per evitare l'azione di rigetto del feto, il sistema immunitario della madre è sbilanciato verso una risposta di tipo Th2, quindi il bambino nasce con un "imprinting" Th2. Dopo la nascita, il sistema immunitario dei lattanti viene stimolato dal latte materno a sviluppare anche le risposte di tipo Th1, man mano che il sistema immunitario della mamma raggiunge un equilibrio. Alla nascita il bambino è quindi quasi incapace di sviluppare risposte immunitarie di tipo Th1 ed il suo sistema immunitario raggiunge la maturazione attraverso gli stimoli del latte materno all'inizio e dall'ambiente in cui vive. Il tipo di microambiente individuale dipenderà comunque dalle caratteristiche genetiche dell'individuo (geni dell'HLA, geni KIR, delle molecole coinvolte nell'infiammazione) che potrà sbilanciare la sua risposta immunitaria verso Th1, Th2 o Th17.

Altri studi sull'alluminio, presente come adiuvante nei vaccini, dimostrano che:

- il vaccino per la malattia di Lyme è in grado di innescare l'artrite nei criceti *geneticamente predisposti*; *il 100% dei criceti ha sviluppato l'artrite* (l'alluminio è un potente adiuvante e aumenta l'espressione dell'MHC)
- si sviluppano malattie infiammatorie articolari e artrite reumatoide in risposta ai vaccini contro l'epatite A e B; è importante il sottotipo HLA dei soggetti.
- anche il thimerosal induce una sindrome autoimmune in topi transgenici HLA-DR4, con una predisposizione genetica per la malattia autoimmune. Sono stati osservati gravi disturbi comportamentali e neuropatologici, non riscontrati in ceppi di topi che non avevano la predisposizione autoimmune.

In modo più specifico, è stato valutato se l'esposizione all'alluminio dei vaccini potrebbe contribuire all'aumento della prevalenza ASD, infatti i risultati mostrano che:

- a) bambini provenienti da paesi con la più alta prevalenza ASD sembrano avere la maggiore esposizione all'alluminio contenuto nei vaccini
- b) esiste una correlazione significativa tra quantità di Alluminio somministrato ai bambini in età prescolare, in particolare a 3-4 mesi di età, e la prevalenza attuale di ASD in sette paesi occidentali.
- c) l'applicazione dei criteri di Hill's indica che la correlazione tra Alluminio dei vaccini e ASD può essere causale, poiché i bambini rappresentano la popolazione più a rischio di complicanze a seguito dell'esposizione all'alluminio, è urgente una valutazione più rigorosa della sicurezza di questi adiuvanti.

Sono state analizzate anche le manifestazioni cliniche di pazienti con diagnosi di patologia immune / autoimmune, dopo vaccinazione contro l'epatite B, cercando di trovare i denominatori comuni per tutti i pazienti, indipendentemente dalle malattie diagnosticate, e la correlazione ai criteri di sindrome autoimmune indotta da adiuvanti (ASIA). Caratteristiche cliniche comuni sono state osservate tra i 93 pazienti con diagnosi di condizione immuno-mediata dopo vaccinazione contro HBV, suggerendo un comune denominatore in queste malattie. ***Inoltre, i fattori di rischio rinvenibili all'anamnesi, come una storia di malattie autoimmuni e la comparsa di eventi avversi durante immunizzazione, possono servire per prevedere il rischio di malattie post-immunizzazione.***

In conclusione, è noto che gli stimoli immunitari, compresi quelli indotti dal vaccino, possono portare ad alterazioni permanenti del cervello e della funzione immunitaria in tenera età. Evidenze sperimentali mostrano che la contemporanea somministrazione di due o tre adiuvanti può superare la resistenza genetica alle malattie autoimmuni. Per quanto riguarda i vaccini bisogna aggiungere la variabile tossica legata alla presenza di alluminio (senza il quale il vaccino non scatenerebbe la risposta immunitaria). Secondo la Food and Drug Administration Americana, spesso non viene fatta una appropriata valutazione sulla sicurezza dei vaccini, perché non sono stati considerati intrinsecamente tossici.

Nel valutare la tossicità degli adiuvanti nei bambini, dovrebbero essere considerati alcuni aspetti importanti:

- a. i neonati e i bambini non dovrebbero essere considerati "piccoli adulti" per quanto riguarda il rischio tossicologico, perché la loro fisiologia li rende molto più vulnerabili agli insulti tossici
- b. negli adulti gli adiuvanti contenenti alluminio sono stati collegati a malattie autoimmuni ed infiammatori; nonostante ciò i bambini sono regolarmente esposti a quantità molto elevate di alluminio in un periodo in cui il loro sistema immunitario non è perfettamente competente
- c. si dà per scontato che le risposte immunitarie periferiche non influenzano le funzioni cerebrali, è invece certo che c'è un "**cross-talk**" neuro-immune bidirezionale cruciale. Queste perturbazioni dell'asse neuro-immune sono state dimostrate in diverse malattie autoimmuni, e si ipotizza che siano causate da una abnorme risposta immunitaria
- d. si dovrebbe tener conto della variabilità genetica del bambino, utilizzando geni marcatori di predisposizione
- e. si dovrebbe tener conto delle condizioni ambientali del bambino, ad esempio il tipo di nascita (cesareo o naturale), l'allattamento materno, la presenza in famiglia di familiari di primo e secondo grado affetti da malattie autoimmuni, allergie e malattie neuropsichiatriche

La ricerca dimostra che la crescente preoccupazione riguardante le vaccinazioni, è giustificata. È evidente il ruolo dei metalli tossici anche in altre patologie emergenti quindi sarebbe auspicabile una maggiore attenzione nei confronti di questo problema da parte di tutti.

Bibliografia:

- E. Burgio la cancerogenesi da metalli pesanti PROGETTO AMBIENTE E TUMORI
- Heavy metals a meaningless term? (IUPAC Technical Report) Pure and Applied Chemistry (2002); 74 (5), 793-807

- Beyersmann D., Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms Arch Toxicol (2008) 82:493–512
- IARC. Some metals and metallic compounds. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum., (1980)
- Bridgewater, L. C, Manning, F. C. R., and Patiemo, S. R. Basespecific arrest of in vitro DNA replication by carcinogenic chromium:Relationship to DNA interstrand crosslinking. Carcinogenesis (1994)15
- Krishna SS, Majumdar I, Grishin NV. Structural classification of zinc fingers: survey and summary Nucleic Acids Res. 2003 Jan 15;31(2):532-50
- M.Valko, M.Izakovic, M. Mazur, C.J. Rhodes and J. Telser, Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, Mol. Cell. Biochem. (2004), 266; 37–56
- G. Poli, G. Leonarduzzi, F. Biasi and E. Chiarotto, Oxidative stress and cell signalling, Curr. Med. Chem. (2004), 11; pp. 1163–1182
- Genestra M Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants Cell Signal (2007)
- M. Valko, H. Morris and M.T.D. Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress, Curr. Med. Chem. 12 (2005), pp. 1161–1208; S.S. Leonard, G.K. Harris and X.L. Shi, Metal-induced oxidative stress and signal transduction, Free Rad. Biol. Med. 37 (2004), pp. 1921–1942; S.J. Stohs and D. Bagchi, Oxidative mechanisms in the toxicity of metal-ions, Free Rad. Biol. Med. 18 (1995), pp. 321–336
- Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis Archives of Biochemistry and Biophysics (2003)
- Grandjean P; Landrigan PJ Developmental neurotoxicity of industrial chemicals Lancet 2006; 368: 2167–78.
- Zafrir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. Lupus. 2012 Feb;21(2):146-52.
- Stephanie Seneff, Robert M. Davidson and Jingjing Liu Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure Entropy 2012, 14(11), 2227-2253; doi:10.3390/e14112227
- Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. Biol Trace Elem Res. 2011 Aug;142(2):148-58. doi: 10.1007/s12011-010-8766-2. Epub 2010 Jul 13.
- Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism. Maedica (Buchar). 2012 Jan;7(1):38-48.
- Marina Ulanova,1,* Andrej Tarkowski,2 Mirjana Hahn-Zoric,1 and Lars Å. Hanson1 The Common Vaccine Adjuvant Aluminum Hydroxide Up-Regulates Accessory Properties of Human Monocytes via an Interleukin-4-Dependent Mechanism. Infect Immun. 2001 February; 69(2): 1151–1159.
- Hart D N J. Dendritic cells: unique leucocyte populations which control the primary immune response. Blood. 1997;90:3245–3287.[PubMed]
- Holt L B. Developments in diphtheria prophylaxis. London, United Kingdom: Heinemann; 1950.

- Joseph S B, Miner K T, Croft M. Augmentation of naive, Th1 and Th2 effector CD4 responses by IL-6, IL-1 and TNF. *Eur J Immunol.* 1998;28:277–289.[PubMed]
- Kasinrerker W, Baumruker T, Majdic O, Knapp W, Stockinger H. CD1 molecule expression on human monocytes induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 1993;150:579–584.[PubMed]
- Kelleher P, Maroof A, Knight S C. Retrovirally induced switch from production of IL-12 to IL-4 in dendritic cells. *Eur J Immunol.* 1999;29:2309–2318.[PubMed]
- King D P, Jones P P. Induction of Ia and H-2 antigens on a macrophage cell line by immune interferon. *J Immunol.* 1983;131:315–318.[PubMed]
- Lauener R P, Goyert S M, Geha R S, Vercelli D. Interleukin 4 down-regulates the expression of CD14 in normal human monocytes. *Eur J Immunol.* 1990;20:2375–2381.[PubMed]
- Lindblad E B. Aluminium adjuvants. In: Stewart-Tull D E S, editor. *The theory and practical application of adjuvants.* New York, N.Y: John Wiley & Sons Ltd; 1995. pp. 21–35.
- Mannhalter J W, Neychev H O, Zlabinger G J, Ahmad R, Eibl M M. Modulation of the human immune response by the non-toxic and non-pyrogenic adjuvant aluminium hydroxide: effect on antigen uptake and antigen presentation. *Clin Exp Immunol.* 1985;61:143–151. [PMC free article][PubMed]
- Mosmann T R, Coffman R L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145–173.[PubMed]
- Nelms K, Keegan A D, Zamorano J, Ryan J J, Paul W E. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:701–738.[PubMed]
- Nicklas W. Aluminum salts. *Res Immunol.* 1992;143:489–494.[PubMed]
- Havarinasab S, Lambertsson L, Qvarnström J, Hultman P. Dose-response study of thimerosal-induced murine systemic autoimmunity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Jan 15;194(2):169-79.
- Ferrazzi V, Jorgensen C, Sany. Inflammatory joint disease after immunizations. A report of two cases. *J Rev Rhum Engl Ed.* 1997 Apr;64(4):227-32.
- Pope J, Stevens A, Howson W, Bell D.A. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *Journal of Rheumatology,* 1998, Vol. 25, No. 9, p 1687-1693.
- Marina Ulanova, Andrej Tarkowski, Mirjana Hahn-Zoric and Lars Å. Hanson. The Common Vaccine Adjuvant Aluminum Hydroxide Up-Regulates Accessory Properties of Human Monocytes via an Interleukin-4-Dependent Mechanism. *Infect Immun.* 2001 February; 69(2): 1151–1159.
- Bhat R and Steinman L.. Innate and Adaptive autoimmunity directed to the Central Nervous System. *Neuron,* 2009, vol 64 (15): 123-132.
- Hanfen Li, Suba Nookala and Fabio Re. Aluminum Hydroxide Adjuvants Activate Caspase-1 and Induce IL-1b and IL-18 release. *The Journal of Immunology.* 2007, 178: 5271-5276.
- Lambert SL, Yang C-F, Liu Z, Sweetwood R, Zaho J, Cheng L, Jin H, Woo J. Molecular and cellular response profiles induced by the TLR4 agonist-based adjuvant glucopyranosyl Lipid A. *PLOS ONE,* 2012, 7(12): 1-11.
- Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate response with improved vaccine adjuvants. *Nature Medicine,* 2005, 11 (4): 563-568.

- Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan D, Wack A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *The journal of Immunology*, 2008, 180: 5402-5412.
- Yu J, Venstrom JM, Liu X-R, Pring J, Hasan RS, O'Reilly RJ, Hsu KC. Breaking tolerance to self, circulating natural killer cells expressing inhibitory KIR for non self HLA exhibit effector function after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2009, 113 (16): 3875-3864.
- Torres AR, Westover JB, Rosenspire AJ. HLA Immune function genes in autism. *Autism research and treatment*, 2012: 1-9.
- Ashwood P, Wills S, Van der Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of leukocyte Biology*, 2006, 80: 1-10.
- Havarinasab S, Lambertsson L, Qvarnström J, Hultman P. Dose-response study of thimerosal-induced murine systemic autoimmunity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Jan 15;194(2):169-79.
- Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. 2009 Feb;72(2):135-9. doi: 10.1016/j.mehy.2008.09.040. Epub 2008 Nov 11.
- Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):223-30.
- Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem*. 2011 Nov;105(11):1489-99. Epub 2011 Aug 23.

Links:

- 1) IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - <http://www.iarc.fr/>
- 2) International Union of Pure and Applied Chemistry - <http://www.iupac.org/>