

L'INTERFERENTE ENDOCRINO CADMIO MODIFICA I LIVELLI DEL RECETTORE ESTROGENICO DI TIPO BETA E LA SINTESI DI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE IN CELLULE ENDOTELIALI "IN VITRO"

Simona Fittipaldi^{1*}, Emanuela A. Greco^{2*}, Viviana M. Bimonte³, Antonio Aversa⁴, Chiara Marocco², Rachele Fornari², Andrea Soricelli^{1,5}, Andrea Lenzi² e Silvia Migliaccio³ (*pari contributo)

¹IRCCS SDN, Napoli; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione Fisiopatologia Medica, Endocrinologia, Nutrizione, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Sezione Scienze della Salute, Foro Italico Università di Roma; ⁴Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Magna Graecia Università, Catanzaro, Italia; ⁵Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università Parthenope di Napoli.

Introduzione: Il Cadmio (Cd) è un metallo pesante, contaminante ambientale, che agisce come interferente endocrino essendo in grado di legarsi regolando attività ed espressione dei recettori degli ormoni steroidei. Cd viene rilasciato nell'ambiente come prodotto di scarto di lavorazioni industriali e rientra nella catena alimentare per la dispersione nell'ambiente. Inoltre il fumo è una delle principali fonti di esposizione in quanto il Cd presente nel fumo di tabacco viene assorbito efficacemente nei polmoni. Il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato che questo interferente endocrino è in grado di alterare l'omeostasi di diversi tipi cellulari quali osteoblasti, cellule muscolari e cellule di tumore mammario. In particolare, i nostri dati, precedentemente pubblicati, hanno dimostrato come questo interferente endocrino sia in grado di alterare l'attività di diversi tipi cellulari mediante un meccanismo recettore estrogenico-dipendente ed indipendente. Studi recenti hanno dimostrato come l'inquinamento ambientale sia correlato ad un incremento di patologie cardiovascolari. E' stato inoltre riportato che Cd accelera la formazione di placche ateromasiche, facendo ipotizzare un ruolo di questo interferente endocrino nello sviluppo della patologia aterosclerotica e delle alterazioni cardiovascolari.

Scopo dello studio: Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare il potenziale effetto di Cd sulla modulazione del recettore androgenico ed estrogenico e sull'omeostasi in cellule endoteliali *in vitro*.

Materiali e Metodi: A tale scopo cellule HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) sono state esposte *in vitro* a concentrazioni crescenti di Cadmio per diversi intervalli di tempo (0,5-48 h) per valutare potenziali alterazioni dell'omeostasi cellulare e dell'espressione dei recettori steroidei.

Risultati: La prima serie di esperimenti sono stati effettuati per valutare una possibile citotossicità del contaminante ambientale sulle cellule endoteliali. A tal fine le cellule sono state trattate in presenza /assenza di CdCl₂ per 24 h e 48 h con concentrazioni crescenti del contaminante ambientale che hanno mostrato una riduzione rilevante della vitalità cellulare solo con una concentrazione pari a 20 µM. La successiva serie di esperimenti è stata rivolta alla valutazione di possibili modifiche nell'espressione dei recettori steroidei. In particolare, l'esposizione a concentrazioni crescenti di CdCl₂ (5 e 10 µM) hanno indotto una diminuzione dei livelli di recettore degli androgeni mentre alle stesse concentrazioni le cellule endoteliali dimostrano un incremento dell'espressione del recettore degli estrogeni di tipo beta (ERβ) (2,5 fold).

Ulteriori esperimenti sono stati condotti per valutare possibili alterazioni del segnale intracellulare nelle cellule endoteliali indotte dal Cd. Il trattamento con dosi crescenti di CdCl₂ (1-10µM) induce un'attivazione differenziale delle vie di segnalazione mediate da ERK, AKT e p38, già evidente dopo 2h dall'inizio dell'esposizione delle cellule endoteliali al contaminante ambientale, suggerendo diverse attivazioni delle vie del segnale intracellulare.

In ultimo, poiché dati clinici sembrano suggerire che Cd possa indurre alterazione dei livelli dell'inflammazione, sono stati valutati possibili cambiamenti dei livelli di Interleukina-6 (IL-6), nota citochina pro-inflammatoria.

La stimolazione con concentrazioni crescenti di Cd ha indotto un significativo incremento (10-12 fold) dei livelli di IL-6 a confronto delle cellule non esposte al contaminante ambientale, che suggeriscono un effetto pro-inflammatorio a livello endoteliale indotto da questo contaminante ambientale.

Conclusioni: In conclusione i risultati del nostro studio dimostra che il Cd altera l'espressione dell'ER β e dell'AR e delle vie del segnale intracellulare ERK-, AKT-, p38-mediate e incrementa in maniera significativa l'espressione dell'IL-6, suggerendo che questo contaminante ambientale, non solo svolge un ruolo nella carcinogenesi ormonale e nell'alterazione del metabolismo scheletrico, ma anche un ruolo significativo nelle alterazioni delle cellule endoteliali e, presumibilmente, delle patologie cardiovascolari.

1° Meeting Club SIE Endocrinologia Ambientale
Roma, 19 giugno 2017

**L'INTERFERENTE ENDOCRINO CADMIO MODIFICA
I LIVELLI DEL RECETTORE ESTROGENICO β E LA SINTESI DI CITOCHINE
PROINFIAMMATORIE
IN CELLULE ENDOTELIALI "IN VITRO"**

S Fittipaldi*, **EA Greco***, VM Bimonte, A Aversa, C Marocco,
R Fornari, A Soricelli, A Lenzi e S Migliaccio
(*pari contributo)

Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università Foro Italico di Roma;
IRCCS SDN, Napoli;

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma;

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Magna Græcia Università di Catanzaro;

Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università Parthenope di Napoli



GRUPPO

IA 1 2 O

IIA 3 4

IIIB IVB VB VIB VIIB VIIIB IB IIB 5 6 7 8 9 10

PERIODO 1 2 3 4 5 6 7

Numero atomico

Simbolo chimico

Messa atomica relativa (suma)

1	H	1.0079	2	He	4.0026																																																
2	Li	6.941	3	B	10.811	4	Be	9.012	5	C	12.011	6	N	14.007	7	O	16.00	8	F	18.998	9	Ne	20.179																														
3	Na	22.99	4	Mg	24.31	11	Al	26.98	12	Si	28.09	13	P	30.974	14	S	32.06	15	Cl	35.453	16	Ar	39.948																														
4	K	39.10	20	Ca	40.08	21	Sc	44.96	22	Ti	47.90	23	V	50.94	24	Cr	52.00	25	Mn	54.938	26	Fe	55.85	27	Co	58.93	28	Ni	58.69	29	Cu	63.55	30	Zn	65.39	31	Ga	69.72	32	Ge	72.59	33	As	74.92	34	Se	78.96	35	Br	79.90	36	Kr	83.80
5	Rb	85.47	38	Sr	87.62	39	Y	88.91	40	Zr	91.22	41	Nb	92.91	42	Mo	95.94	43	Tc	(98)	44	Ru	101.1	45	Rh	102.91	46	Pd	106.42	47	Ag	107.87	48	Cd	112.41	49	In	114.82	50	Sn	118.71	51	Sb	121.75	52	Te	127.60	53	I	126.91	54	Xe	131.29
6	Cs	132.91	56	Ba	137.33	57	*La	138.91	58	Hf	178.49	59	Ta	180.95	60	W	183.85	61	Re	186.21	62	Os	190.2	63	Ir	192.2	64	Pt	195.08	65	Au	196.97	66	Hg	200.59	67	Tl	204.38	68	Pb	207.2	69	Bi	208.98	70	Po	(209)	71	At	(210)	72	Rn	(222)
7	Fr	(223)	88	Ra	(226.02)	89	†Ac	(227.03)	90	Rf	(261)	91	Db	(262)	92	Sg	(263)	93	Bh	(264)	94	Hs	(265)	95	Mt	(266)	96	(267)	97	(268)	98	(269)	99	(270)	100	(271)	101	(272)	102	(273)	103	(274)	104	(275)	105	(276)	106	(277)					

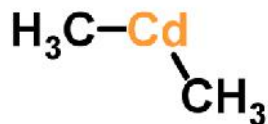
*Lanthanide Series

58	Ce	140.12	59	Pr	140.91	60	Nd	144.24	61	Pm	(145)	62	Sm	150.4	63	Eu	151.97	64	Gd	157.25	65	Tb	158.93	66	Dy	162.50	67	Ho	164.93	68	Er	167.26	69	Tm	168.93	70	Yb	173.04	71	Lu	174.97
----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	-------	----	----	-------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------	----	----	--------

†Actinide Series

90	Th	232.04	91	Pa	231.04	92	U	238.03	93	Np	(237.05)	94	Pu	(244)	95	Am	(243)	96	Cm	(247)	97	Bk	(247)	98	Cf	(251)	99	Es	(252)	100	Fm	(257)	101	Md	(258)	102	No	(259)	103	Lr	(260)
----	----	--------	----	----	--------	----	---	--------	----	----	----------	----	----	-------	----	----	-------	----	----	-------	----	----	-------	----	----	-------	----	----	-------	-----	----	-------	-----	----	-------	-----	----	-------	-----	----	-------

Scoperto nel 1817 dal chimico tedesco Friedrich Strohmeyer



Environmental Impact of Cadmium: A Review by the Panel on Hazardous Trace Substances

by Michael Fleischer*, Adel F. Sarofim,† David W. Fassett,‡ Paul Hammond,§ Hansford T. Shacklette,** Ian C. T. Nisbet,†† and Samuel Epstein‡‡

Introductory Note

This report is the result of a review by a Panel on Hazardous Trace Substances, as part of a report to an *ad hoc* Committee on Environmental Health Research whose chairman was Dr. David Rall, Director of the National Institute of Environmental Health Sciences, NIH.

The Panel undertook as one of its charges an in-depth examination of several groups of chemicals. This examination was aimed at defining sources of environmental contamination by these chemicals, their distribution in the environment, their transport and alternation, and their biological effects on humans and on other components of the biosphere.

The Panel has also taken the view that it will be important to develop quantitative means for understanding the patterns of the movement of these materials into, and their alteration and persistence within the biosphere; tentative models aimed at these objectives have been developed.

The first report by the Subpanel on polychlorinated biphenyls has been published (1). The present report on Cadmium is an extensive review of this element, prepared by the Subpanel on Cadmium, identified above. It has been reviewed in detail both by the Subpanel and by the entire Panel on

*Chairman, Subpanel on Cadmium; U.S. Geological Survey, Washington, D.C. 20244.

†Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139.

‡Laboratory of Industrial Medicine, Eastman Kodak Company, Rochester, New York 14650.

§Kettering Laboratory, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio.

**U.S. Geological Survey, Federal Center, Denver, Colorado 80225.

††Massachusetts Audubon Society, Lincoln, Massachusetts 01773.

‡‡California Institute of Technology, Pasadena, California 91109.

May 1974

Principale impiego del cadmio nell'industria moderna:

- leghe metalliche per rivestimento di oggetti («cadmiatura»)
- stabilizzazione composti della plastica
- stabilizzazione pigmenti dei coloranti
- produzione delle pile

Esposizione acuta:

- concentrazioni $\geq 5 \text{ mg/m}^3$ → letale
- concentrazioni $\approx 1 \text{ mg/m}^3$ → tossicità rilevante a livello dell'albero respiratorio (dispnea, tosse, febbre e astenia) e sindrome gastroenterica (diarrea, nausea, vomito e disidratazione).

Esposizione cronica:

- Concentrazioni $\geq 5 \text{ ng/m}^3$ → tubulopatia, osteoporosi, osteomalacia, enfisema polmonare, tumori, patologie cardiovascolari

Modalità di contaminazione:

- ingestione
- inalazione delle polveri metalliche
- contatto dermico

Principali fonti di contaminazione:

- occupazione
- dispersione nell'ambiente (suolo) di pile ed oggetti metallici
- acqua e alimenti
- fumo di sigaretta (1-7 μg /sigaretta)

CADMIUM AND CADMIUM COMPOUNDS

Cadmium and cadmium compounds were considered by previous IARC Working Groups in 1972, 1975, 1987, and 1993 ([IARC, 1973, 1976, 1987, 1993a](#)). Since that time, new data have become available, these have been incorporated in the *Monograph*, and taken into consideration in the present evaluation.

Published in final edited form as:

J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2014 ; 33(3): 183–194.

A Review of Molecular Events of Cadmium-Induced Carcinogenesis

Joe Luevano¹ and Chendil Damodaran^{2,*}

¹ Department of Biomedical Sciences, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, USA

²Department of Urology, University of Louisville, KY 40202, USA

There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of cadmium and cadmium compounds. Cadmium and cadmium compounds cause cancer of the lung. Also, positive associations have been observed between exposure to cadmium and cadmium compounds and cancer of the kidney and of the prostate.

There is *sufficient evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of cadmium compounds.

There is *limited evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of cadmium metal.

Cadmium and cadmium compounds are carcinogenic to humans (Group 1).

- ↓ riparazione DNA (p53, XPA, 8-oxo-dGTPase)
- ↓ metilazione DNA (E-caderina)
- ↑ espressione geni aberranti
- ↑ espressione c-myc, c-fos, c-jun
- ↑ espressione heat-shock protein

Dose dependent effects of cadmium on tumor angiogenesis

Tianshu Wei^{1,*}, Jin Jia^{1,*}, Youichiro Wada², Carolyn M. Kapron³ and Ju Liu¹

¹ Medical Research Center, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong, China

² The Research Center for Advanced Science and Technology, and Isotope Science Center, The University of Tokyo, Komaba, Meguro-ku, Tokyo, Japan

³ Department of Biology, Trent University, Peterborough, Ontario, Canada

* These authors have contributed equally to the work

Correspondence to: Ju Liu, email: ju.liu@sdu.edu.cn

Keywords: tumor angiogenesis, cadmium, dose dependent effect, endothelial cells, oxidative stress

Received: February 09, 2017

Accepted: March 16, 2017

Published: March 25, 2017

- ↑ produzione di VEGF (cellule maligne)
- ↑ produzione di VEGFR-2 (cellule endoteliali)
- ↑ produzione di citochine pro-infiammatorie

Cadmium - a metallohormone?

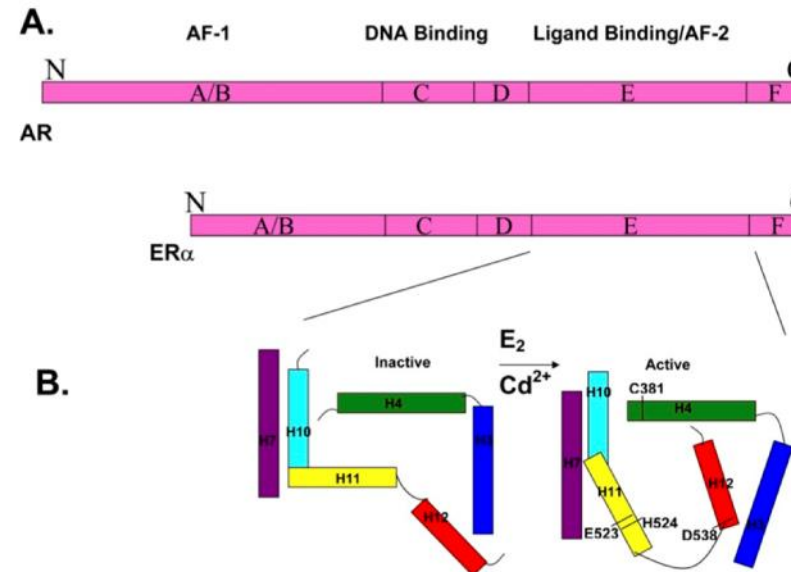
Celia Byrne¹, Shailaja D. Divekar², Geoffrey B. Storchan², Daniela A. Parodi², and Mary Beth Martin^{1,2,3}

¹Department of Oncology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC

²Department of Biochemistry and Molecular & Cellular Biology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC

Abstract

Cadmium is a heavy metal that is often referred to as the metal of the 20th Century. It is widely used in industry principally in galvanizing and electroplating, in batteries, in electrical conductors, in the manufacture of alloys, pigments, and plastics, and in the stabilization of phosphate fertilizers. As a byproduct of smelters, cadmium is a prevalent environmental contaminant. In the general population, exposure to cadmium occurs primarily through dietary sources, cigarette smoking, and, to a lesser degree, drinking water. Although the metal has no known physiological function, there is evidence to suggest that the cadmium is a potent metallohormone. This review summarizes the increasing evidence that cadmium mimics the function of steroid hormones, addresses our current understanding of the mechanism by which cadmium functions as a hormone, and discusses its potential role in development of the hormone dependent cancers.



Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an ER α -dependent mechanism

Marina Brama^{a,b}, Lucio Gnessi^b, Sabrina Basciani^b, Nicola Cerulli^c, Laura Politi^a,
Giovanni Spera^b, Stefania Mariani^b, Sara Cherubini^b, Anna Scotto d'Abusco^a,
Roberto Scandurra^{a,1}, Silvia Migliaccio^{b,*,1}

¹ Department of Biochemical Sciences, University "La Sapienza", P.le A.Moro 5, 00185 Roma, Italy

^a Departments of Medical Physiopathology, Università "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico 155, 00161 Roma, Italy

^c Department of Urology, University "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico 155, 00161 Roma, Italy

Received 17 March 2006; received in revised form 12 October 2006; accepted 13 October 2006

- ↑ proliferazione ER-dipendente
- ↑ espressione ER α
- ↔ espressione ER β
- ↑ fosforilazione AKT
- ↑ fosforilazione MAPK
- ↑ fosforilazione PDGF
- ↑ espressione c-jun e c-fos

J Endocrinol Invest

DOI 10.1007/s40618-014-0145-y

ORIGINAL ARTICLE

The environmental pollutant cadmium induces homeostasis alteration in muscle cells in vitro

V. Papa · F. Wannenes · C. Crescioli ·
D. Caporossi · A. Lenzi · S. Migliaccio ·
L. Di Luigi

- ↓ Differenziazione
- ↓ Espressione di miogenina e miosina
- ↑ Espressione di marcatori di danno cellulare
- ↑ Espressione di IL-6 e TNF α
- ↑ Espressione di marcatori del catabolismo

J Endocrinol Invest

DOI 10.1007/s40618-015-0380-x

ORIGINAL ARTICLE

The endocrine disruptor cadmium alters human osteoblast-like Saos-2 cells homeostasis in vitro by alteration of Wnt/ β -catenin pathway and activation of caspases

V. Papa^{1,2} · V. M. Bimonte^{1,2} · F. Wannenes^{1,2} · A. S. D'Abusco³ · S. Fittipaldi^{1,2} ·
R. Scandurra³ · L. Politi³ · C. Crescioli¹ · A. Lenzi⁴ · L. Di Luigi¹ · S. Migliaccio¹

- ↑ ALP
- ↓ OSCA
- ↓ Collagene
- ↑ RANK-L
- ↓ OPG
- ↑ Attività Wnt/ β catenina in acuto
- ↓ Attività Wnt/ β catenina in cronico
- ↑ Espressione marcatori di apoptosi



Interrelation of Cadmium, Smoking, and Cardiovascular Disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey)



Eric M. Hecht, MD, MSPH^{a,*}, Kristopher L. Arheart, EdD^a, David J. Lee, PhD^a, Charles H. Hennekens, MD, DrPH^{b,c,d}, and WayWay M. Hlaing, MBBS, MS, PhD^a

These descriptive data from a nationally representative sample suggest that cadmium is related to cardiovascular outcomes even after adjustment for smoking status. © 2016 Published by Elsevier Inc. (Am J Cardiol 2016;118:204–209)



Available online at www.sciencedirect.com



Life Sciences 79 (2006) 1493–1506

Life Sciences

www.elsevier.com/locate/lifescie

Minireview

The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity

Walter C. Prozialeck^{a,*}, Joshua R. Edwards^a, James M. Woods^b

^a Department of Pharmacology, Midwestern University, 555 31st Street, Downers Grove, IL 60515, United States

^b Department of Microbiology and Immunology, Midwestern University, 555 31st Street, Downers Grove, IL 60515, United States

Received 20 January 2006; accepted 10 May 2006

Cadmium (Cd) is an important industrial and environmental pollutant that can produce a wide variety of adverse effects in humans and animals. A growing volume of evidence indicates that the vascular endothelium may be one of the primary targets of Cd toxicity in vivo. Studies over the past 20 years have shown that Cd, at relatively low, sublethal concentrations, can target vascular endothelial cells at a variety of molecular levels, including cell adhesion molecules, metal ion transporters and protein kinase signaling pathways.

Cellular Physiology
and Biochemistry

Cell Physiol Biochem 2016;40:633–643

DOI: 10.1159/000452576

Published online: November 30, 2016

Accepted: October 25, 2016

© 2016 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel
www.karger.com/cpb

Karger
Open access

633

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes as well as any distribution of modified material requires written permission.

Original Paper

Cadmium Exposure is Associated with the Prevalence of Dyslipidemia

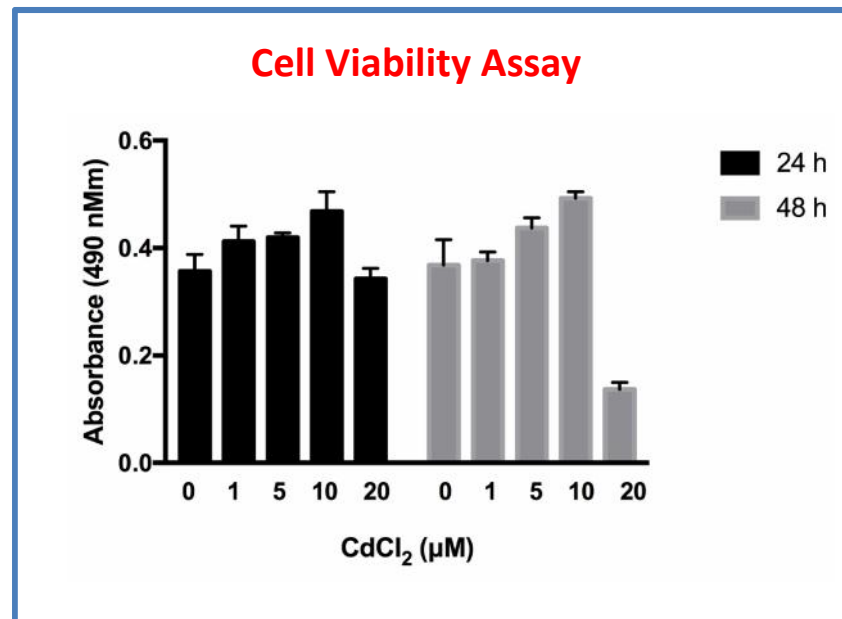
Zhou Zhou^a Yong-hui Lu^a Hui-feng Pi^a Peng Gao^a Min Li^a Lei Zhang^a
Li-ping Pei^a Xiang Mei^a Lin Liu^b Qi Zhao^c Qi-Zhong Qin^d Yu Chen^d
Yue-ming Jiang^e Zhao-hui Zhang^f Zheng-ping Yu^g

Scopo dello Studio:

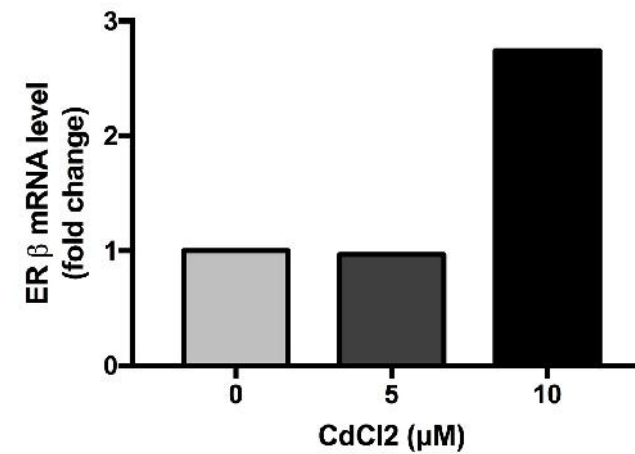
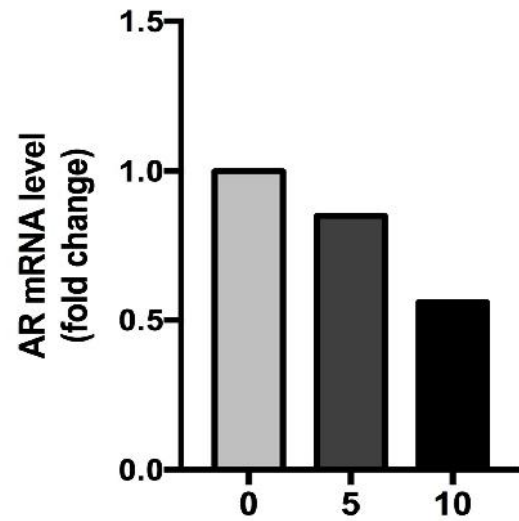
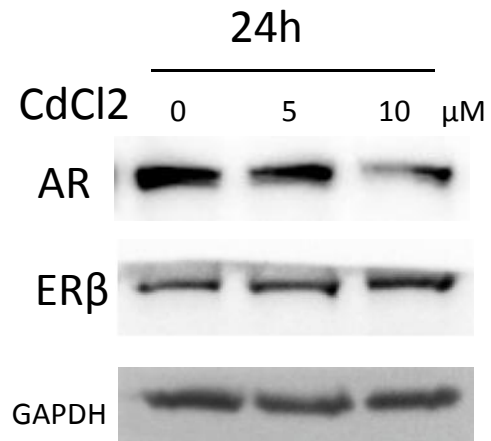
- valutare il potenziale effetto del cadmio sulla modulazione del recettore androgenico ed estrogenico e sull'omeostasi in cellule endoteliali in vitro.

Materiali e metodi:

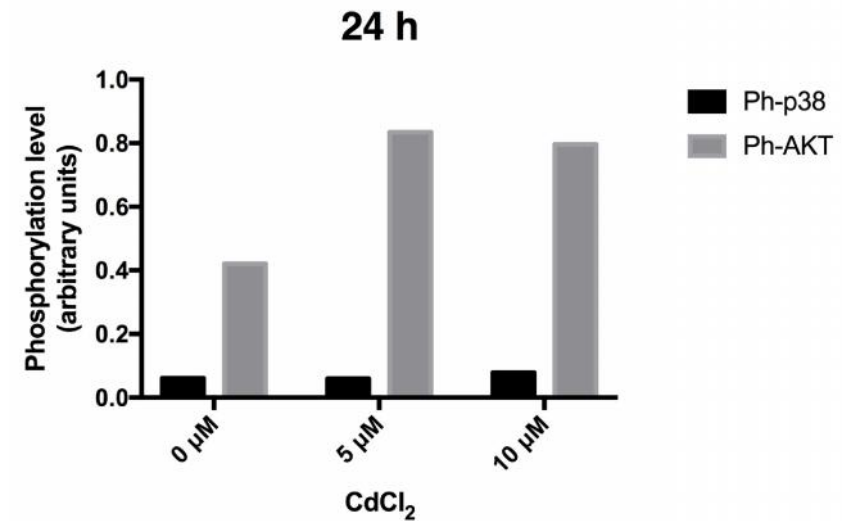
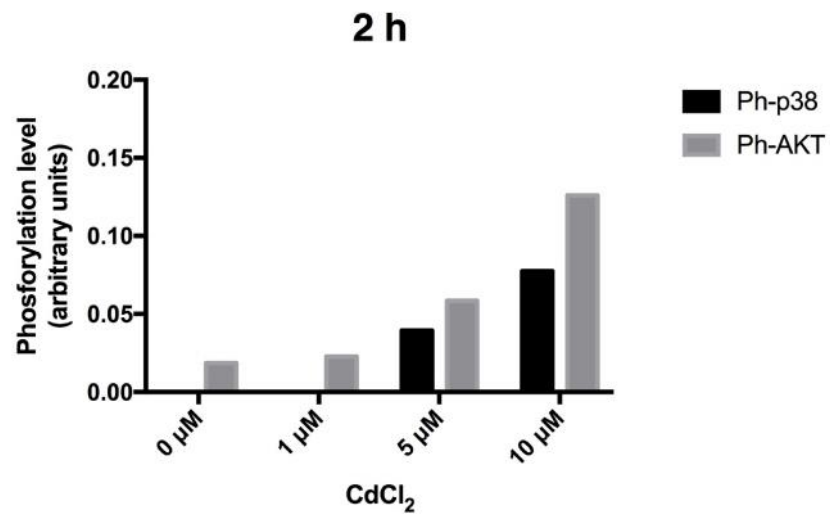
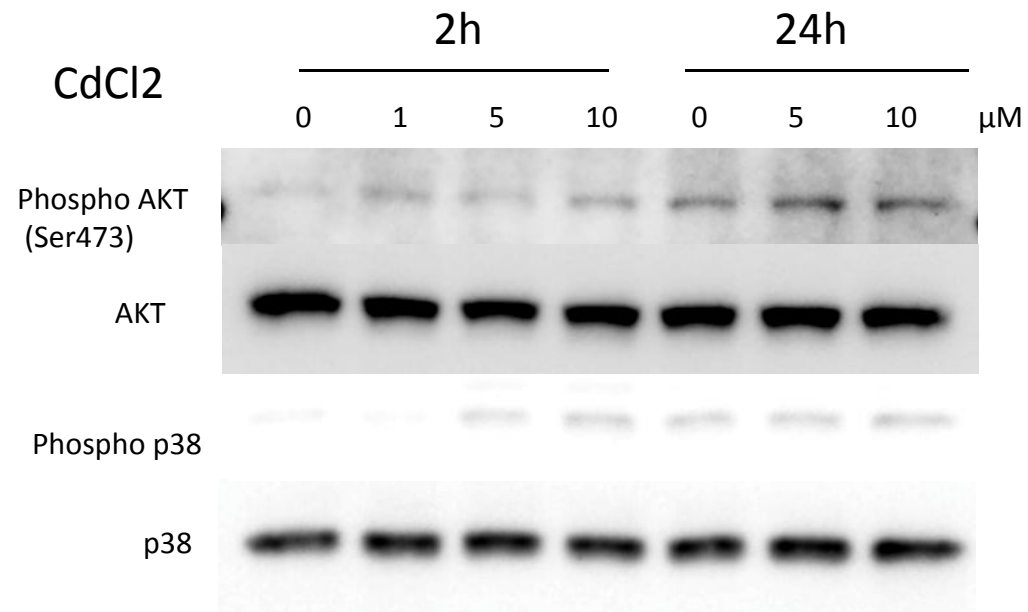
- cellule HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) sono state trattate in presenza/assenza di CdCl_2 a concentrazioni crescenti per diversi intervalli di tempo (0,5-48 h);
- i dati riportati in seguito sono i risultati a 24 h per concentrazioni di CdCl_2 non superiori a $10 \mu\text{M}$.



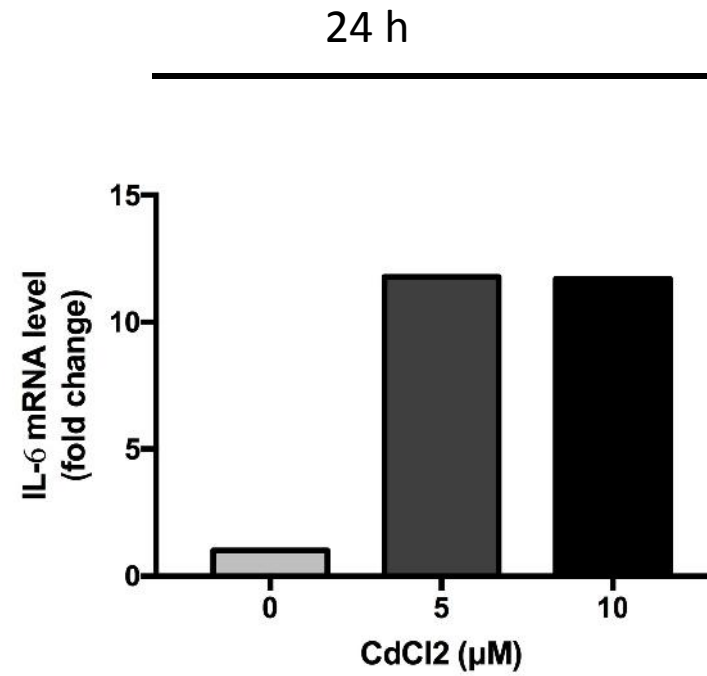
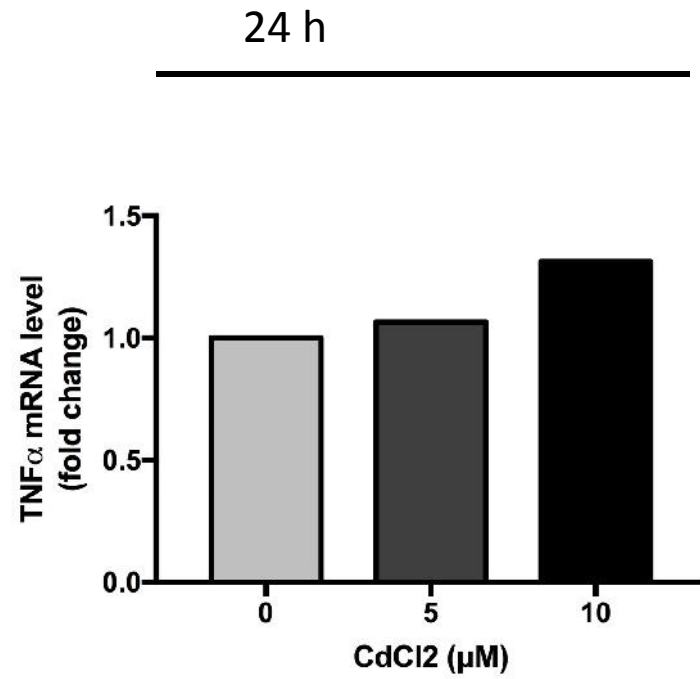
Risultati : alterazione espressione di ER β e AR



Risultati: attivazione del segnale intracellulare AKT- e p38-mediato



Risultati : incremento dell'espressione di TNF α e IL-6



Conclusioni

I risultati del nostro studio mostrano che in cellule endoteliali in coltura il cadmio:

- **altera l'espressione dell'ER β e dell'AR**
- **induce un'attivazione precoce del segnale intracellulare AKT- e p38- mediato**
- **incrementa l'espressione di IL-6**

suggerendo che questo contaminante ambientale, non solo svolge un ruolo nella carcinogenesi ormonale e nell'alterazione dell'attività delle cellule muscolari ed ossee, ma anche un ruolo significativo nell'alterazione dell'omeostasi delle cellule endoteliali.