

Principi di Tossicologia

La TOSSICOLOGIA è lo studio degli eventi avversi di una sostanza tossica (farmaco, xenobiotico, ecc.) sugli organismi viventi

Il suo scopo è la comprensione della natura, dell'incidenza, del meccanismo d'azione e della reversibilità di tali eventi

A→ descrivere l'effetto tossico ed il meccanismo d'azione (**stima della pericolosità**)

B→ valutare la probabilità di insorgenza di danni alla salute a determinate esposizioni (**stima quantitativa del rischio**)

Caratterizzazione del rischio.

IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO

Identificazione della reazione avversa

- Dati epidemiologici nell'uomo
- Studi tossicologici nell'animale
- Dati tossicologici *in vitro*
- Dati relazione struttura-attività



CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO

Quantificazione delle reazioni avverse

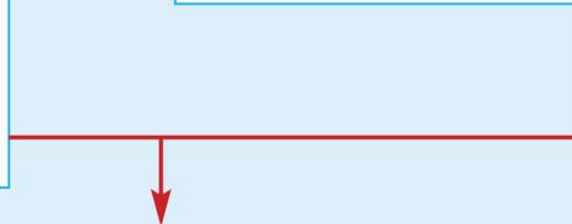
- Dose-risposta per reazioni avverse
- Selezione dei dati significativi
- Modo/meccanismo di azione
- Variabilità farmacocinetica
- Variabilità farmacodinamica

ESPOSIZIONE

Livelli e dosi di esposizione

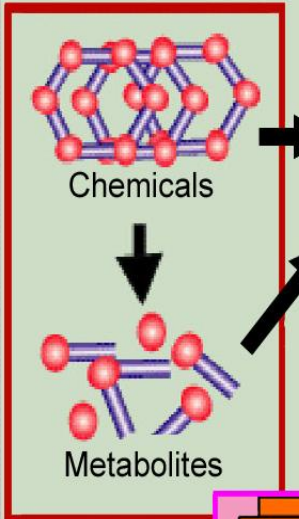
Assunzione da parte di speciali gruppi a rischio

Max/min, regolarmente/occasionalmente



CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

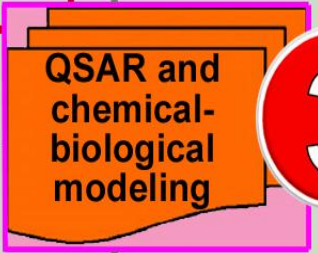
Chemical Characterization



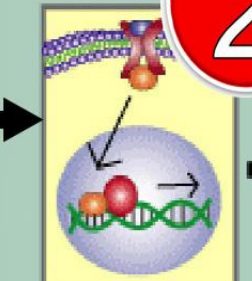
Mode of Action



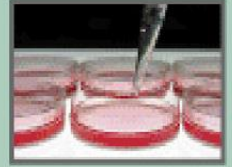
Assess Biological Perturbation(s)



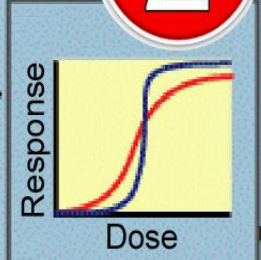
Dose-response Assessment



Evaluate Affected Pathway(s)



Measures of Dose *in vitro*



Dose-Response Analysis for the Affected Pathway(s)



Population-based Studies



in vitro to *in vivo* and Animal to Human Extrapolation



Human Exposure Data

1

2

2

2

3

$$RfD = \frac{PoD}{UF}$$

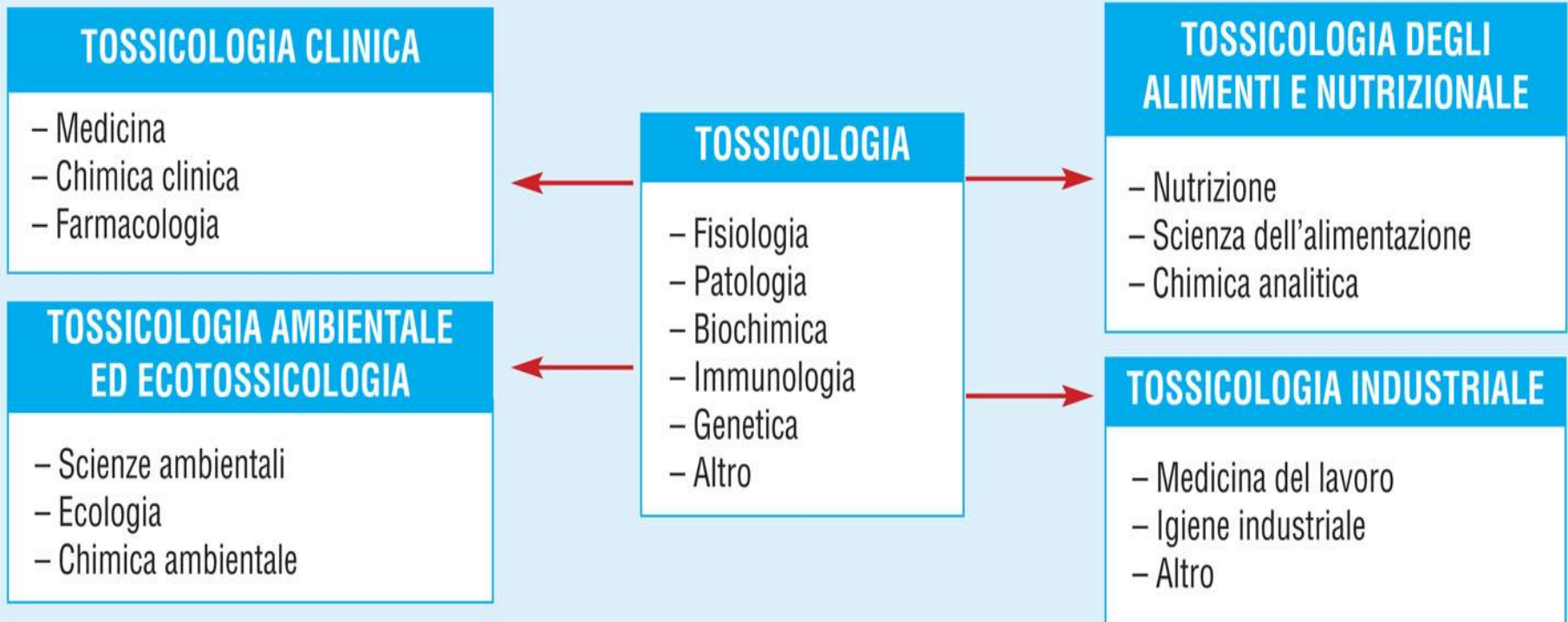
Human Exposure Guidelines

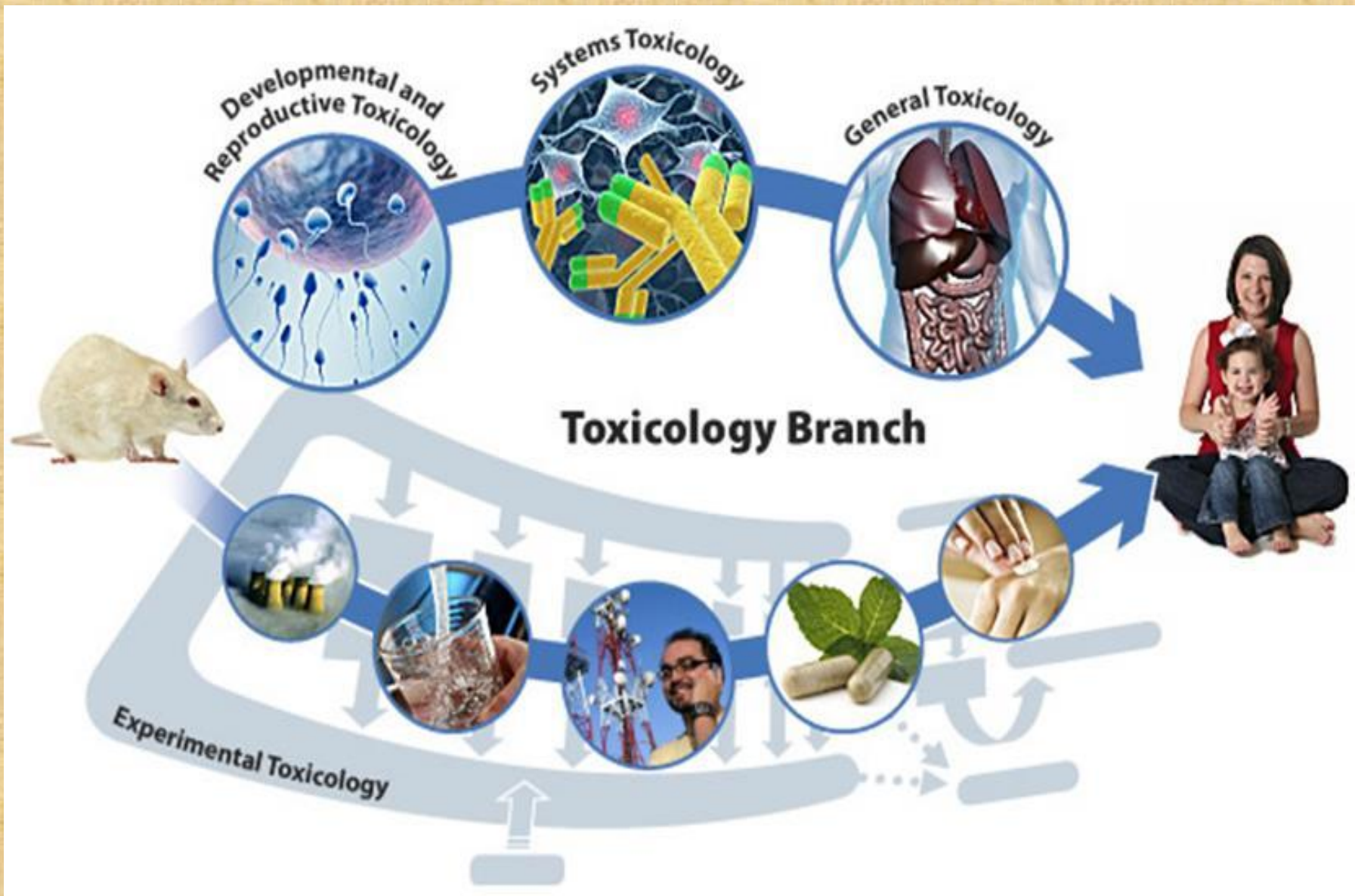
Hazard Identification

Exposure Assessment

Risk Characterization

Integrazione della tossicologia con discipline biomediche di base nei principali campi di applicazione.





DISCIPLINE DELLA TOSSICOLOGIA

- Effetti dannosi di agenti chimici e fisici su tutti i sistemi viventi
- Tossicologia descrittiva (test)
- Tossicologia molecolare (e/o dei meccanismi)
- Tossicologia normativa (FDA, EMEA)
- Tossicologia forense (medico-legale)
- Tossicologia clinica
(Reazioni avverse da f., farmacodipendenze)
- Tossicologia nutrizionale
- Tossicologia industriale
- Tossicologia ambientale
(Ecotossicologia)

I termini **veleno, **tossina**, **composto tossico**, ... sono spesso utilizzati come sinonimi, pur esistendo sottili differenze tra questi**

Composto tossico (*toxicant*):

una sostanza che produce un evento avverso di qualsiasi natura

Tossina (*toxin*):

proteina specifica prodotta da organismi viventi, con effetti generalmente immediati

Veleno (*poison*):

una sostanza che causa morte o malattia immediate, dopo essere stata assunta in piccolissime quantità

Veleno o tossico?

- VELENO

sostanza chimica che non presenta effetto positivo medicamentoso in alcuna dose o concentrazione (fungo velenoso, morso di serpente, morso di scorpione)

- TOSSICI

la maggior parte dei farmaci, a determinate dosi e concentrazioni, si comportano da medicinali mentre a dosi più elevate, si comportano da tossico

(es: intossicazione da Beta-blocanti, Ca-antagonisti, BDZ, Barbiturici) (Tentati suicidi)

Cos'è un veleno?

Tu
Non
La giusta

se;
leno.
Il rimedio.



Uno xenobiot
piccole qua
addirittura
che questo

sunto in
o risultare
si è possibile
anche letali

| Substance | Non-Toxic or Beneficial Dose | Toxic Dose | Lethal Dose |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Alcohol <i>ETHANOL BLOOD LEVELS</i> | 0.05 % | 0.1 % | 0.5 % |
| Carbon Monoxide <i>% HEMOGLOBIN BOUND</i> | < 10 % | 20 - 30 % | > 60 % |
| Secobarbital (<i>sleep aid</i>) <i>BLOOD LEVELS</i> | 0.1 mg/dL | 0.7 mg/dL | > 1 mg/dL |
| Aspirin | 0.65 gm <i>(2 tablets)</i> | 9.75 gm <i>(30 tablets)</i> | 34 gm <i>(105 tablets)</i> |
| Ibuprofen <i>E.G., ADVIL & MOTRIN</i> | 400 mg <i>(2 tablets)</i> | 1,400 mg <i>(7 tablets)</i> | 12,000 mg <i>(60 tablets)</i> |

Principles of Clinical Toxicology (*T. Gossel and J. Bricker, eds*)

Cloruro di Sodio

CLORURO di SODIO

LD50:

Oral, mouse: LD50 = 4 gm/kg;

Oral, rat: LD50 = 3 gm/kg;

Skin, rabbit: LD50 = >10 gm/kg;

Carcinogenicity:

CAS# 7647-14-5: Not listed by ACGIH, IARC, NIOSH, NTP, or OSHA.

Epidemiology: No information reported.

Teratogenicity: An experimental teratogen.

Reproductive Effects: Human reproductive effects by intraplacental route: terminates pregnancy. Experimental reproductive effects.

Neurotoxicity: No information reported.

Mutagenicity: See actual entry in RTECS for complete information.

Other Studies: No information reported.

Esempi di LD50

Tossicità acuta

- **Nome Chimico LD50 (oral, rat/mouse)**
- Saccarosio = 29700 mg/kg Oral LD50
- Potassium chloride = 2600 mg/kg Oral LD50
- Tween 20 = 36700 µL/kg Oral LD50
- Sodium Chloride = 3000 g/kg Oral LD50; > 10000 g/kg Dermal LD50;
- 10 g/kg (Rabbit) 42 g/m³ (Rat) Inhalation

CLORURO di SODIO

Oral, mouse: LD50 = 4 gm/kg;

Oral, rat: LD50 = 3 gm/kg;

Skin, rabbit: LD50 = >10 gm/kg;<BR.

Carcinogenicity: Epidemiology: No information reported.

Teratogenicity: An experimental teratogen.

Reproductive Effects: Human reproductive effects by intraplacental route: terminates pregnancy. Experimental reproductive effects.

Neurotoxicity: No information reported.

Mutagenicity: See actual entry in RTECS for complete information.

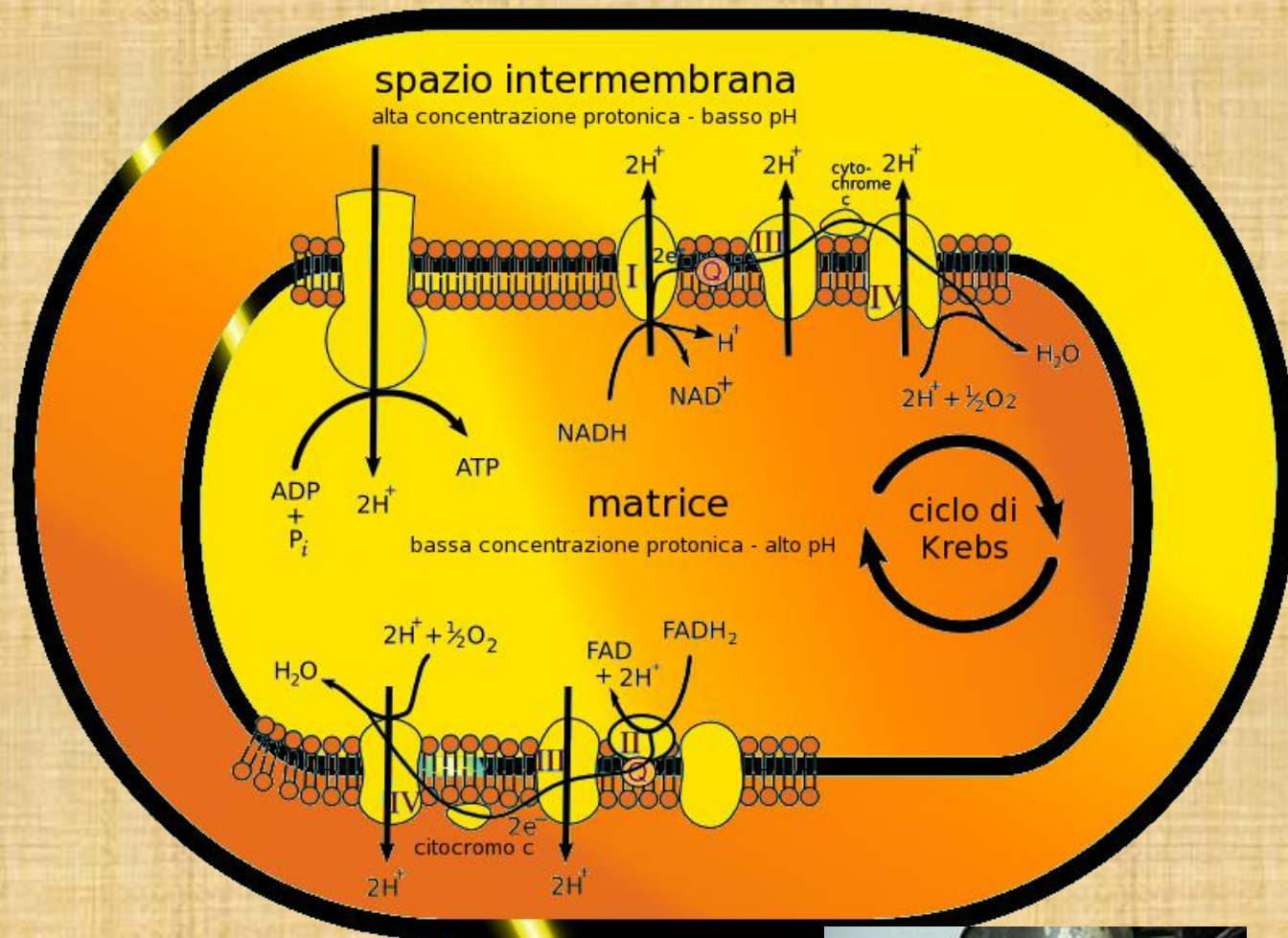
Other Studies: No information reported.

Classificazione degli agenti tossici

Agenti tossici possono essere:

- **agenti chimici (*cianuro*)**
 - **agenti fisici (*radiazioni*)**
 - **agenti di derivazione biologica (*veleni di serpenti*)**
-
- **Organismi biologici che invadono e si moltiplicano in un altro organismo (virus, batteri, ...) vengono considerati organismi tossici. In alcuni casi, questi possono risultare dannosi per la produzione di tossine (*Clostridium tetani*).**
 - **Le sostanze tossiche possono avere o meno una composizione costante (*cromo vs asbesto o benzina*)**

Esempio di agenti tossici: cianuro



La tossicità è dovuta allo ione cianuro (CN^-) che combinandosi con il rame ed il ferro presenti nel sito attivo dell'enzima citocromo c ossidasi, blocca la catena di trasporto degli elettroni e, di conseguenza, la respirazione cellulare. 300 ppm di HCN nell'aria uccidono in pochi minuti (50 mg, Sali 5 volte di più).



Zyklon B.

Esempio di agenti tossici: CO

La tossicità dell'ossido di carbonio può essere riferita ad una complessa azione ipossica nella quale sono riconoscibili differenti meccanismi:

- 1) un ridotto assorbimento polmonare dell'ossigeno.
- 2) un ridotto trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti per la formazione di HBCO
- 3) una ridotta utilizzazione tissutale dell'ossigeno determinata da:
 - a) una ridotta cessione dell'ossigeno da parte dell'emoglobina per lo spostamento verso sinistra della curva di dissociazione emoglobinica (effetto Haldane).
 - b) da legami tra il CO ed il Fe^{2+} di alcune emoproteine extravascolari. Il CO ha notevole affinità per la mioglobina, il citocromo a₃ ed il citocromo P450. L'inibizione del citocromo a₃ a livello mitocondriale blocca la catena respiratoria.

Studi di tossicità degli agenti chimici usati:

1- In medicina a scopo terapeutico, preventivo o diagnostico

2- nell'industria alimentare come additivi

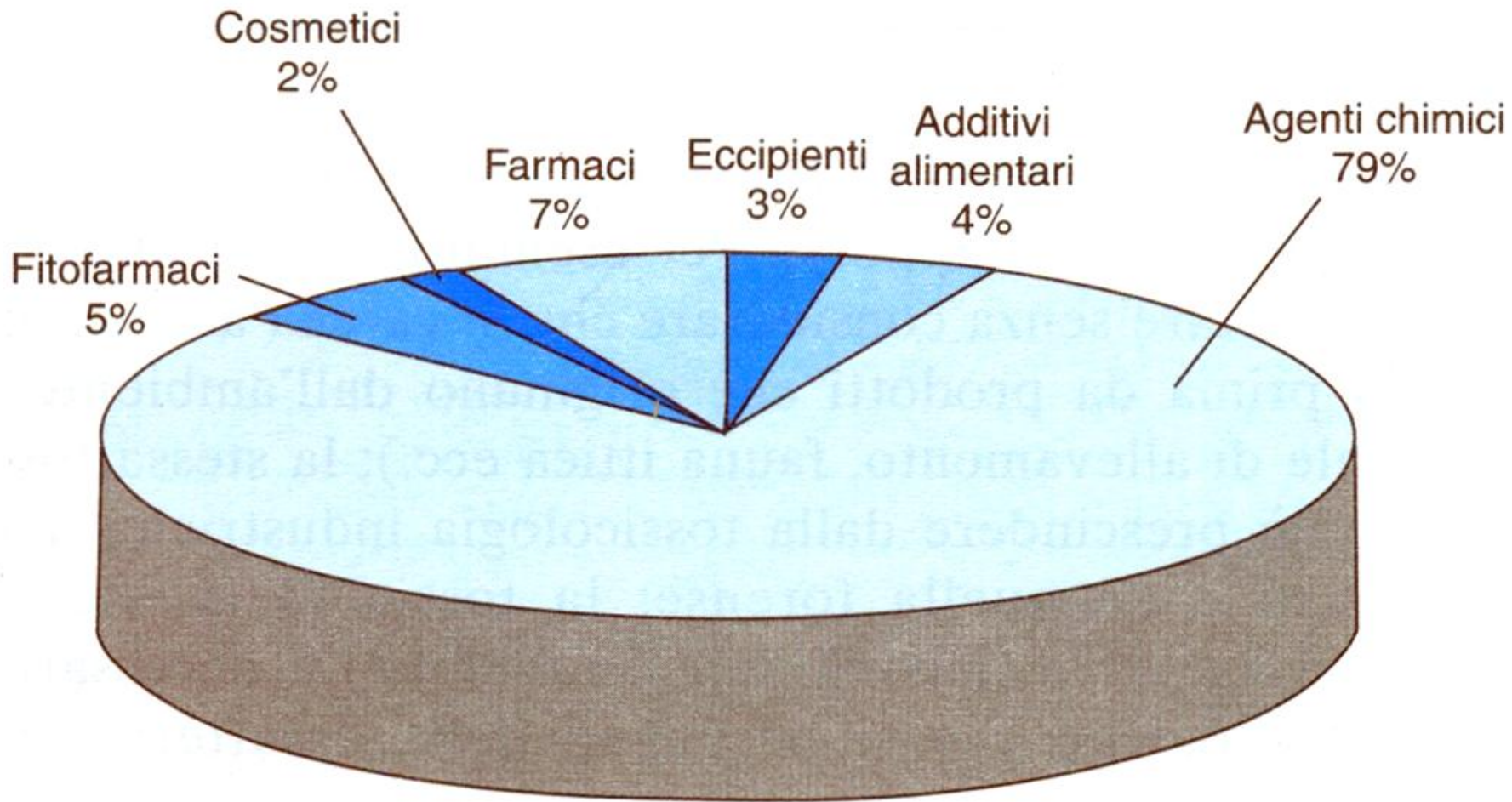
3- in veterinaria

4- in agricoltura come pesticidi, impollinatori artificiali, ecc.

5- nell'industria chimica (solventi, reagenti, composti intermedi)

6- nell'ambiente di lavoro (es. miniere, fonderie)

Distribuzione percentuale delle esposizioni ad agenti chimici



Relazione dose e durata esposizione: possibili conseguenze

| Livello | Esposizione | | | Tossicologia |
|---------|---|---------|--------|--------------------------------------|
| | Tipo | Dose | Durata | Classe |
| I | Volontaria | Elevata | Breve | Clinica |
| | Involontaria (accidentale) | Elevata | Breve | Clinica |
| II | Occupazionale (assorbimento cutaneo, assorbimento inalatorio) | Media | Media | Industriale (Medicina del Lavoro) |
| III | Cronica | Bassa | Lunga | Sperimentale Epidemiologica |

Dose

Tipi di dose:

Dose di esposizione (*exposure dose*): quantità di sostanza presente nell'ambiente

Dose assorbita (*absorbed dose*): frazione della dose di esposizione che entra nell'organismo

Dose somministrata (*administered dose*): quantità di sostanza somministrata

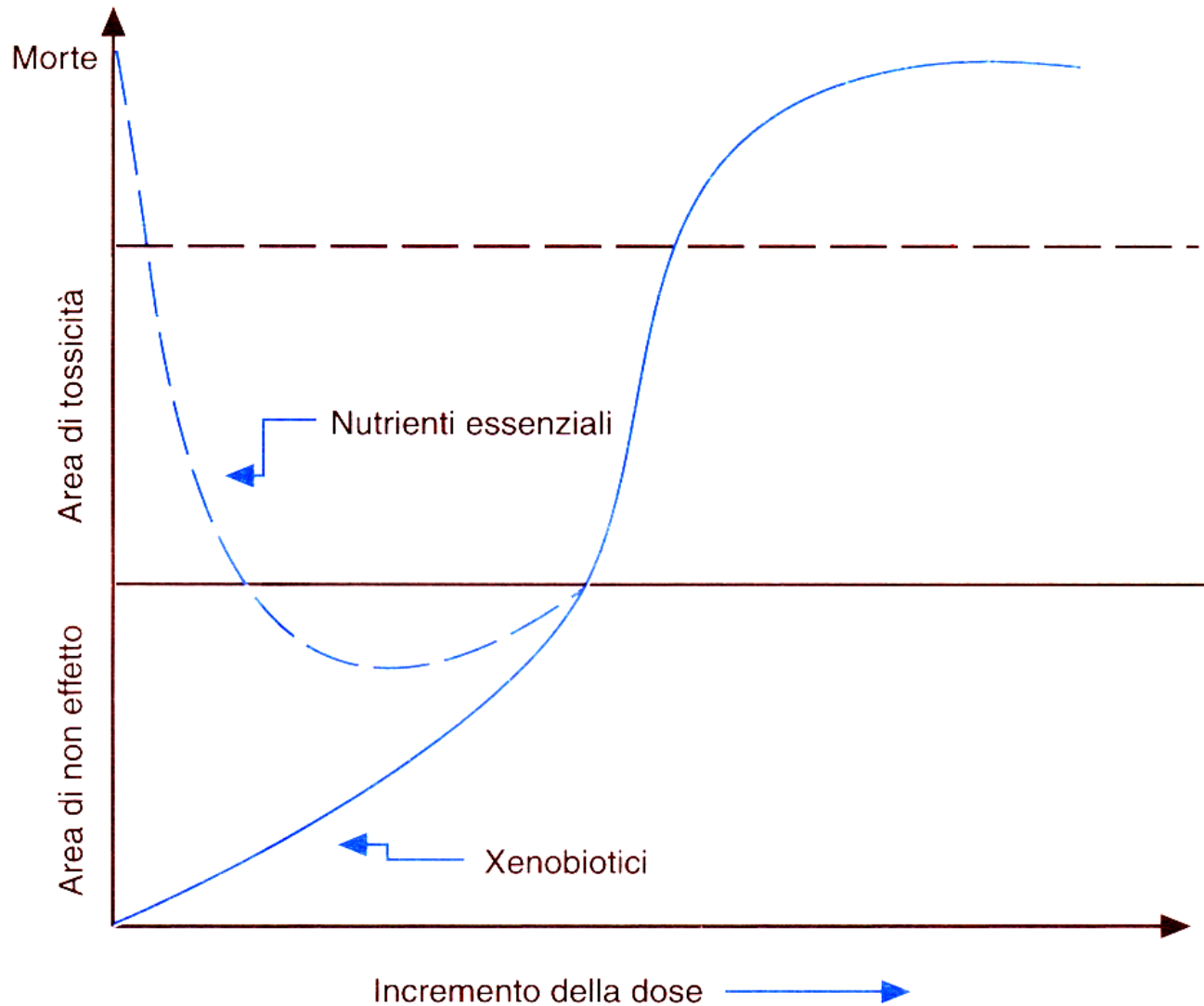
Dose totale (*total dose*): la somma delle dosi individuali somministrate di volta in volta

La dose viene espressa in mg di sostanza/kg di peso corporeo/tempo = mg/kg/giorno (farmaci)

Unità di misura di esposizioni ambientali sono anche mg/l per i liquidi; mg/g per i solidi; mg/m³ per sostanze gassose

Altre espressioni utilizzate sono parti per milione (ppm) e per miliardo (ppb) (inquinanti ambientali)

Dose e tossicità: relazioni non-lineari



Dose

La propensione di una sostanza a determinare effetti tossici dipende da:

- * La concentrazione nell'ambiente**
- * Le proprietà della sostanza tossica**
- * La frequenza di esposizione**
- * La durata dell'esposizione**
- * Le modalità dell'esposizione**

Il frazionamento della dose totale determina una riduzione delle probabilità che questa risulti tossica → capacità di riparazione dell'organismo (es. stricnina)

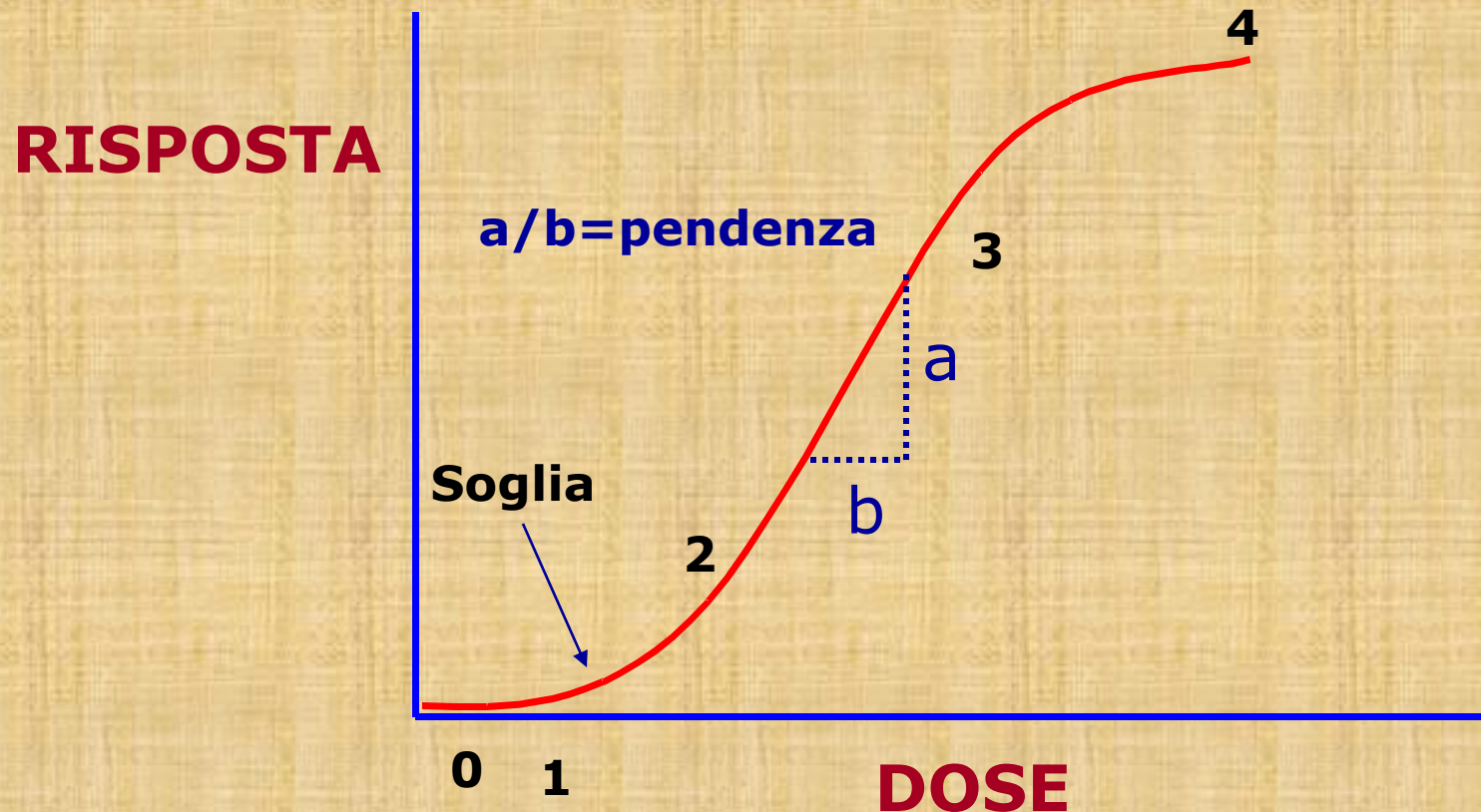
- **La stricnina agisce come potente eccitante del SNC, e causa il blocco di particolari terminazioni nervose, i recettori post-sinaptici per la glicina.**
- **Questo fa sì che ogni stimolo causi convulsioni.**
La dose letale di stricnina nell'uomo varia da 15 a 30 mg.
- A piccole dosi (1 mg o meno) la stricnina non aumenta l'eccitabilità riflessa, mentre esalta le funzioni sensitive, aumenta l'attività dei centri respiratori e il tono dei muscoli scheletrici.

Risposta

- L'entità e lo spettro delle risposte dipende dalla dose e dall'organismo
- La **risposta avversa** viene definita come qualsiasi variazione dallo stato "normale"
 - A livello molecolare, cellulare, d'organo, o di organismo intero (i sintomi!)
- Locale vs. Sistemica
- Reversibile vs. Irreversibile
- Immediata vs. Ritardata
- Graduata vs. Quantale
 - Entità del danno vs. effetti tipo tutto o nulla (sonno, induzione di tumori, mortalità, ...)

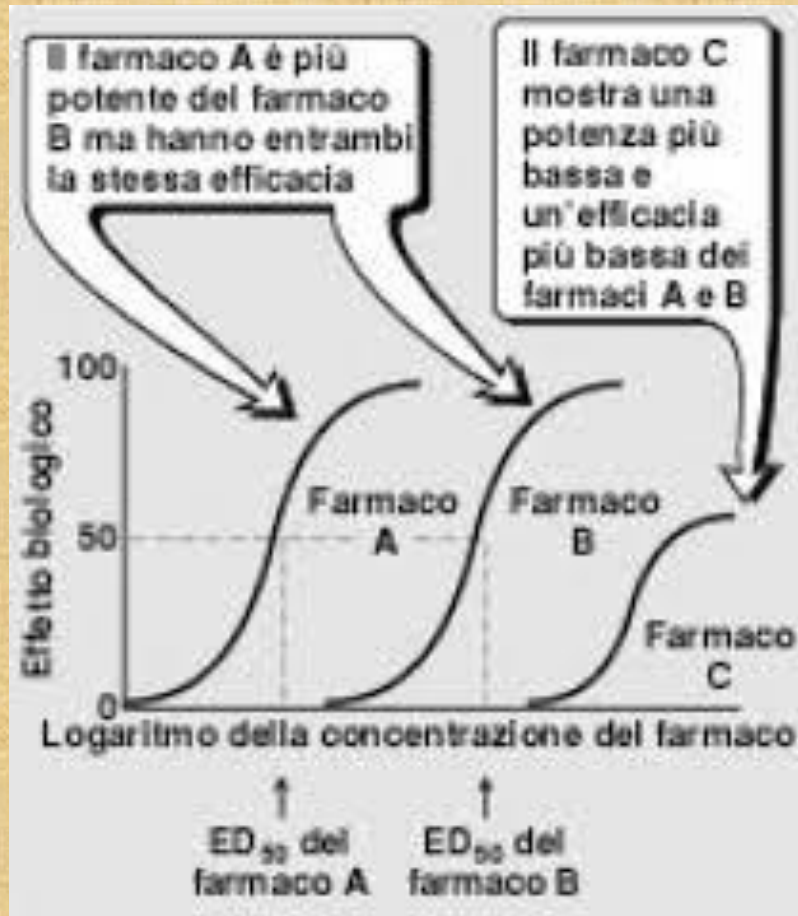
Relazioni dose-risposta

All'aumentare della dose della sostanza tossica, aumenta la risposta



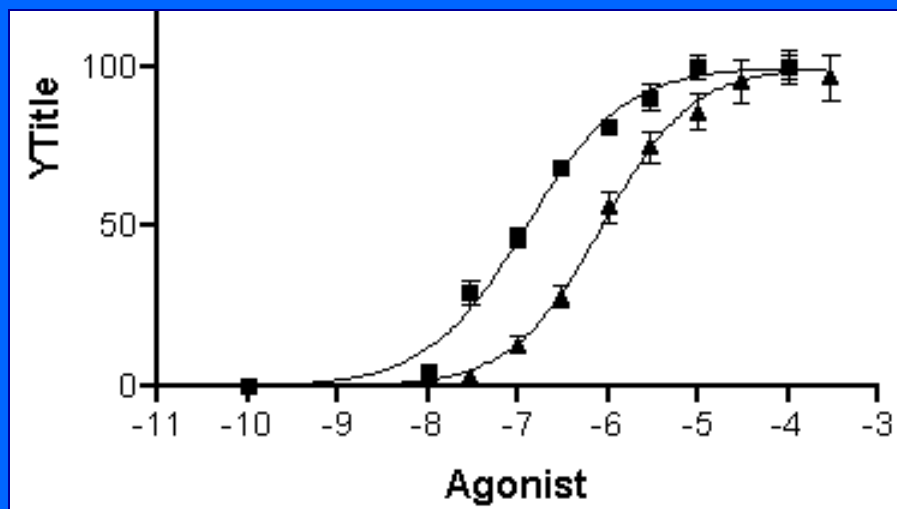
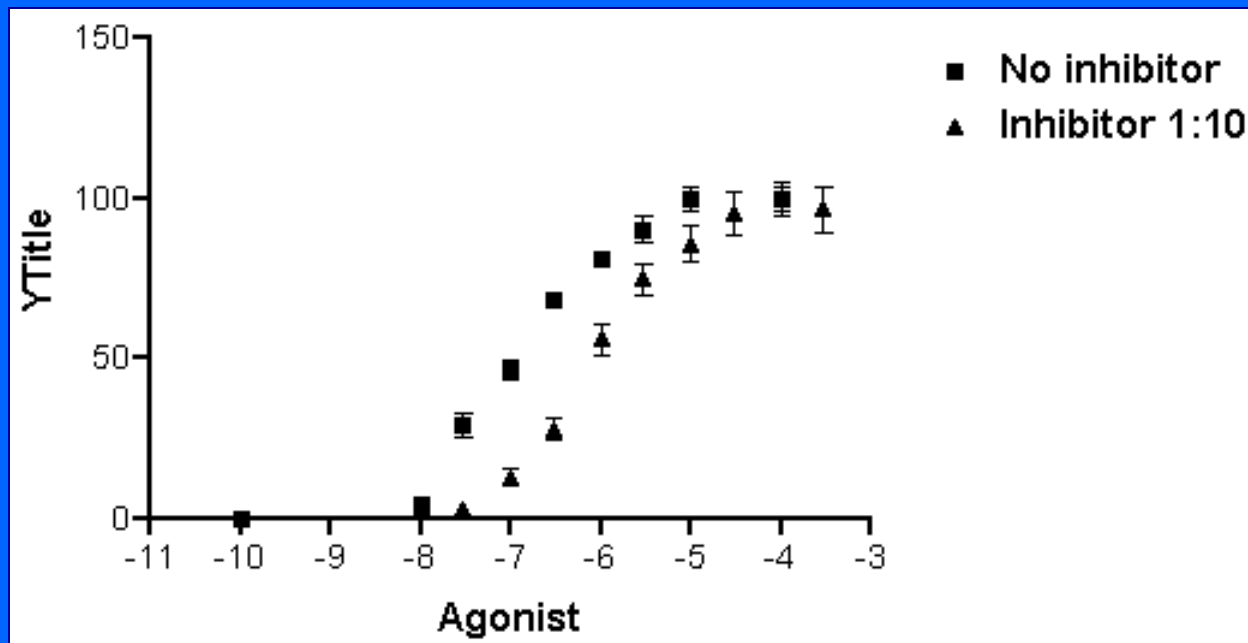
Risposte graduali e quantali

Le risposte farmacologiche possono essere: Graduali, misurabili in un range continuo (pressione, forza di contrazione, inibizione enzimatica, ...). Vengono valutate mediante relazioni dose-risposta classiche.



Curve dose-risposta graduali

- Se la risposta misurata è un parametro continuo (es.: peso di un organo, glicemia, punteggio ad un test ecc.), si può esprimere l'**intensità** della risposta in funzione della dose.



Come esprimere la relazione dose-risposta

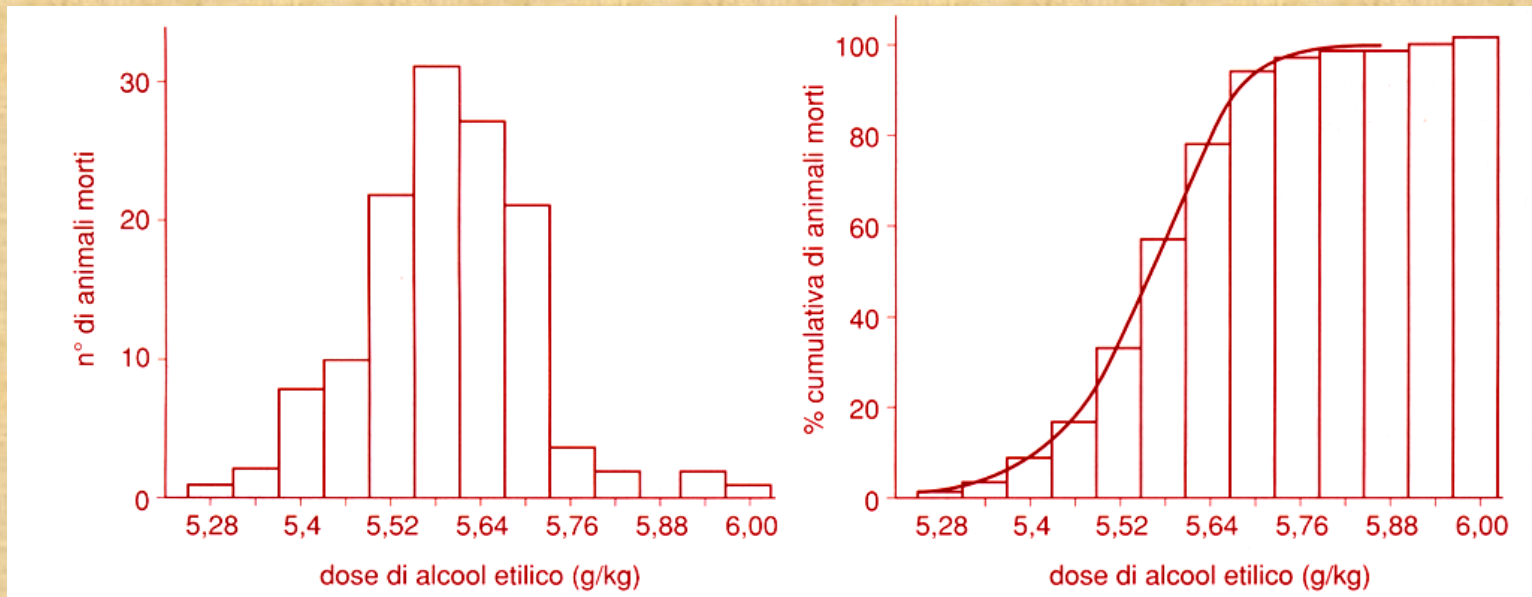
- 1) La risposta è del tipo ‘tutto o nulla’; es., morte, comparsa di tumori, presenza di anticorpi ad antigeni specifici.
 - In questi casi, si misura la frequenza di risposta alle diverse dosi, cioè la percentuali di soggetti in cui compare la risposta.

Risposte graduali e quantali

Quantali (tutto-o-nulla), che misurano effetti in cui le risposte possibili sono solo due: si o no. Non vi sono condizioni intermedie (morte, remissione da malattia, sonno, ...).

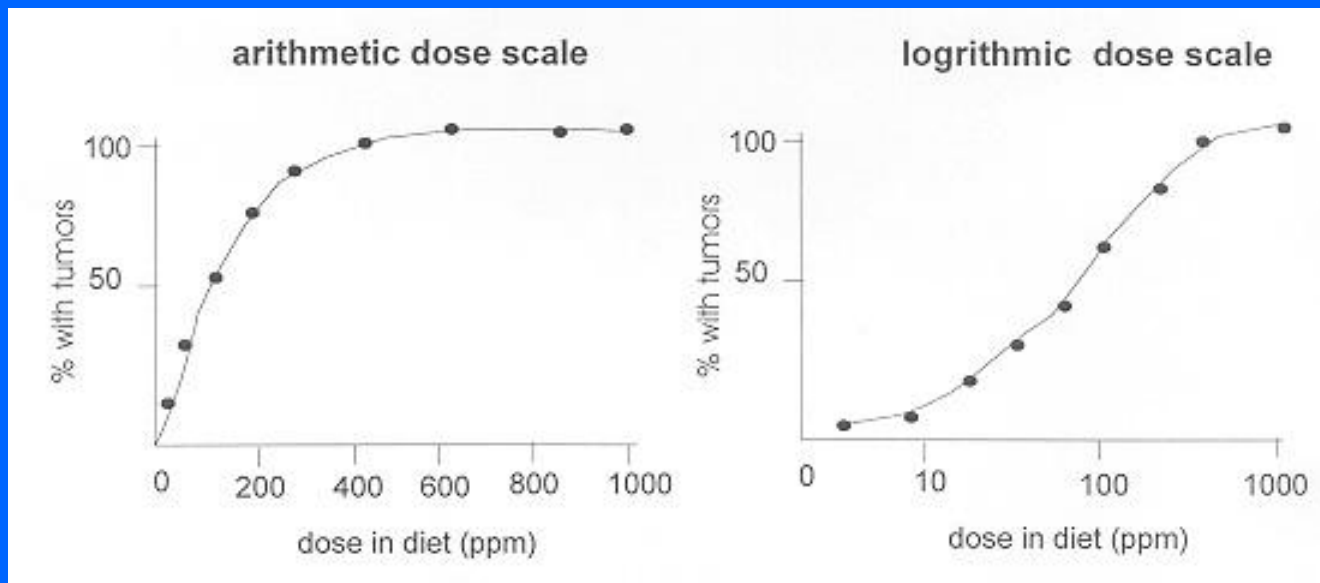
Vengono valutate esprimendo la percentuale di soggetti per i quali si verifica quell' effetto.

Istogramma di frequenze o curva cumulativa



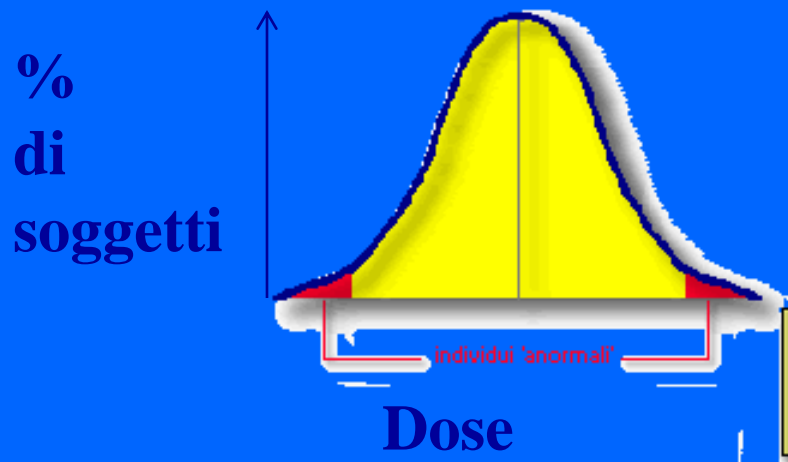
Curve dose-risposta quantali

Riportando in un grafico cartesiano la % di soggetti che rispondono in funzione della dose si ottiene una **curva dose-risposta cumulativa**; cioè, ad ogni dose corrispondono non solo i soggetti che rispondono **solo** a quella dose, ma anche i soggetti che rispondono a dosi più basse.



Trasformando il grafico in un grafico semilogaritmico, riportando cioè in ordinata il logaritmo della dose, si ottiene in genere una curva sigmoide.

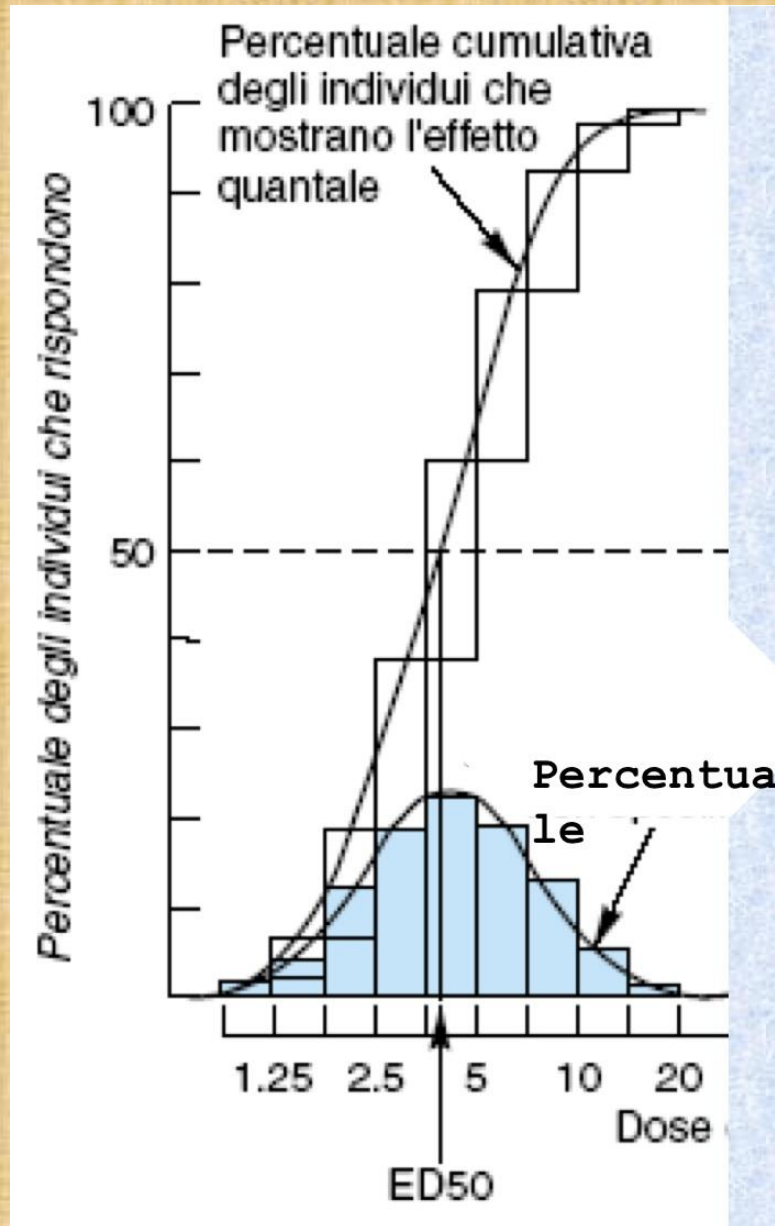
La curva di distribuzione normale (o simmetrica o gaussiana) è un modello teorico che si adatta a molti fenomeni naturali. Ha aspetto "a campana" ed è simmetrica rispetto alla media



in medicina è criterio comune assumere come **LIMITI DELLA NORMALITA'** il 2.5° ed il 97.5° percentile della distribuzione dei dati di una popolazione sana. Cioè: **MEDIA + 2 σ**

N.B. nella curva di distribuzione la dose indica la dose minima a cui compare la risposta in una certa percentuale di soggetti. Ovviamente i soggetti che rispondono ad una data dose risponderanno anche a dosi più alte.

Risposte graduali e quantali



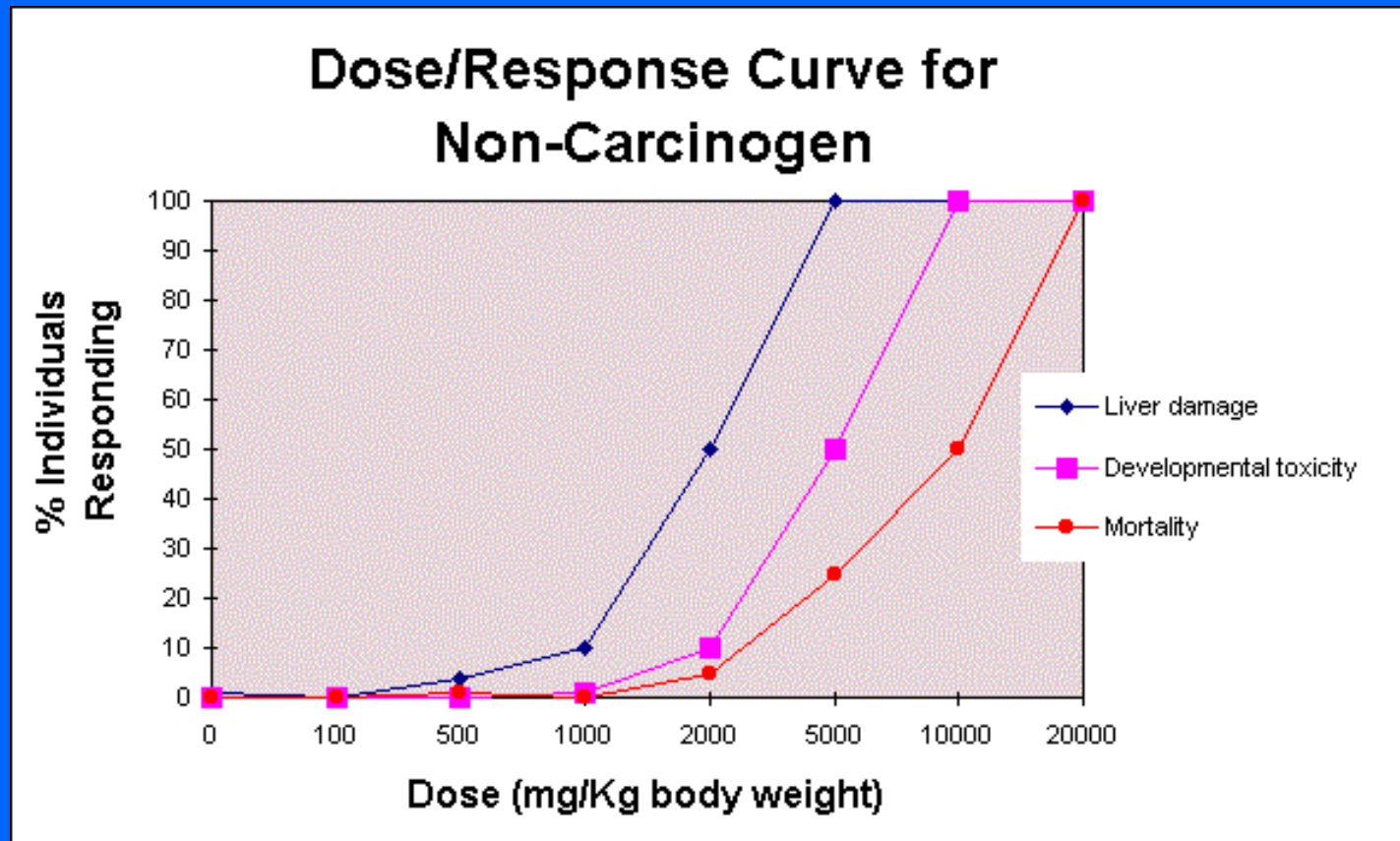
• **CURVE GRADUALI E CURVE QUANTALI**

- Nonostante la loro validità per caratterizzare le azioni di un farmaco, le curve dose – effetto graduali sono
- poco applicabili nella pratica clinica

- Ad es. non sono valide:
- Quando l'effetto farmacologico è un evento tutto o nulla, presente o assente

- Quando ci si voglia riferire a tutta la popolazione dei
- pazienti in trattamento

N.B.: spesso le curve dose-risposta di una sostanza sono parzialmente parzialmente sovrapposte \Rightarrow dosi con effetti tossici multipli

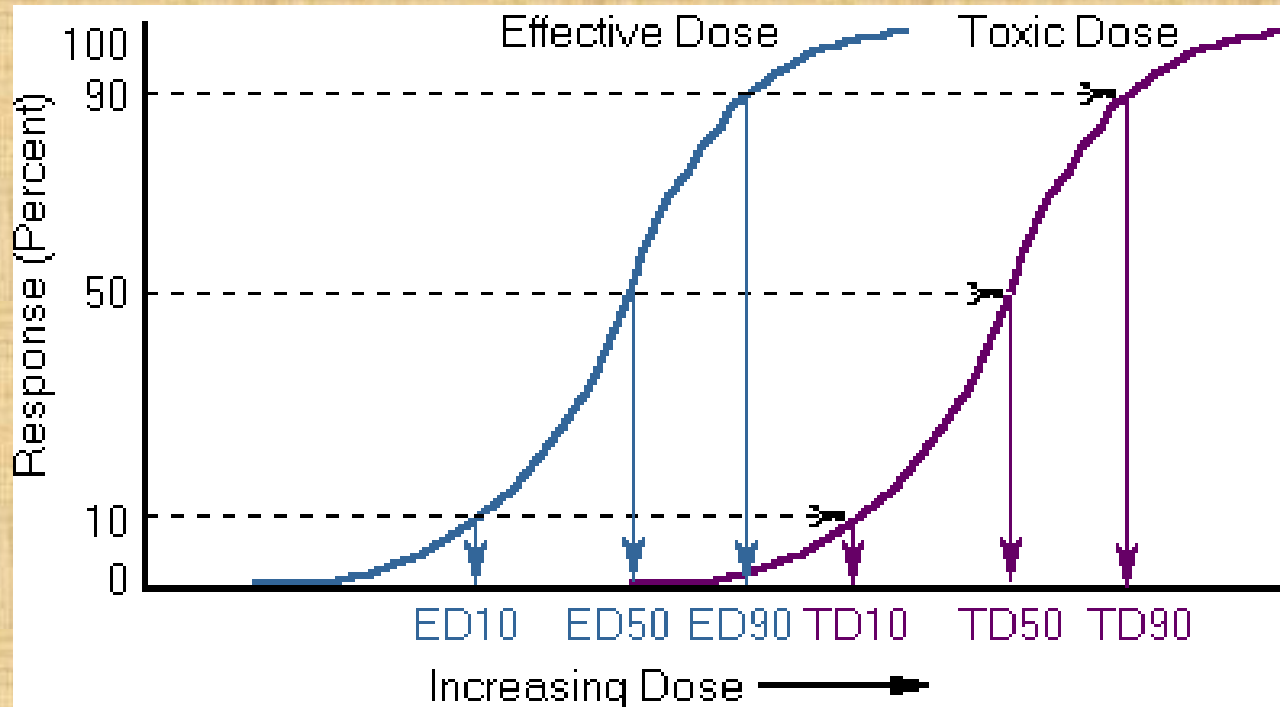


| | |
|-------------|--|
| ED0 | effective for 0% of the population |
| ED10 | effective for 10% of the population |
| ED50 | effective for 50% of the population |
| ED90 | effective for 90% of the population |

Dosi Efficaci (DEs): le dosi che provocano un effetto desiderato

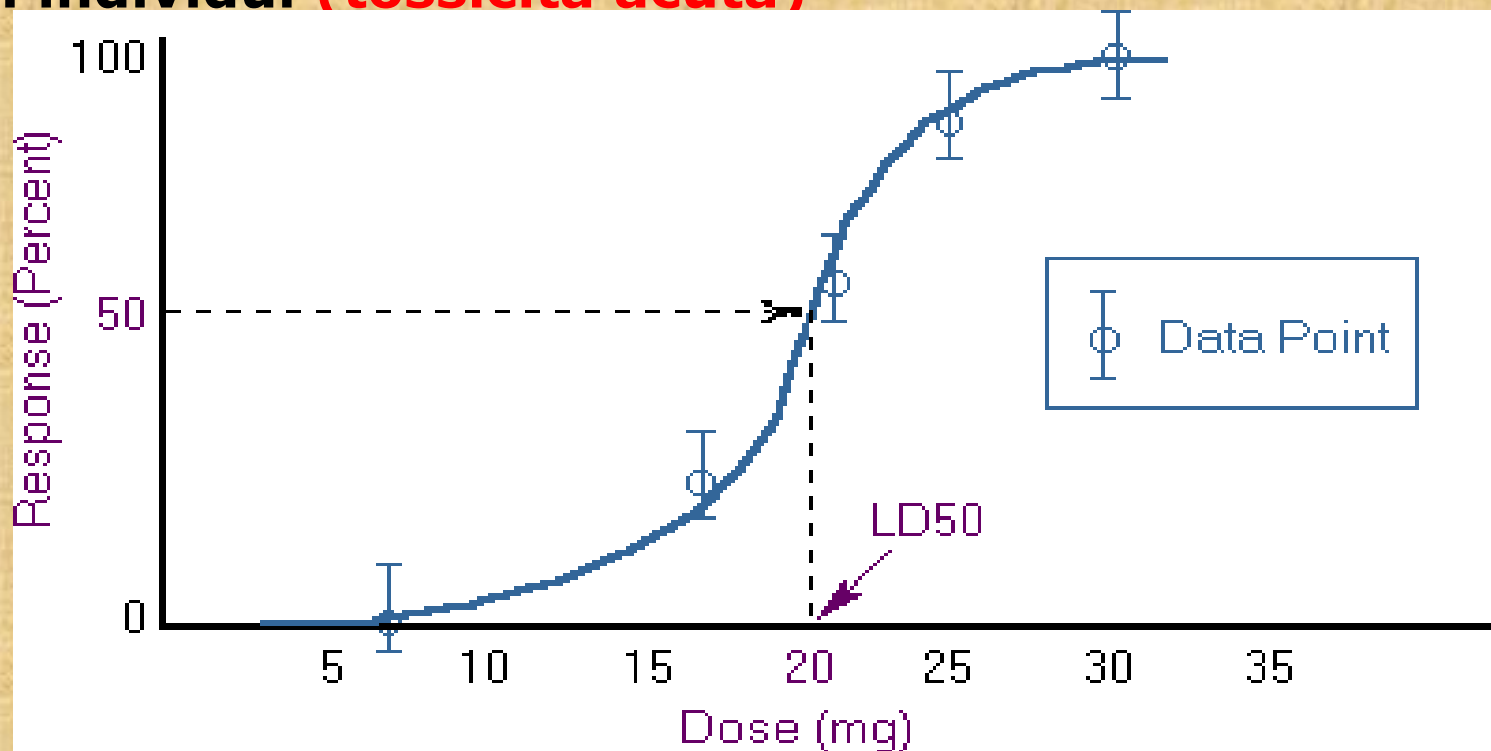
| | |
|-------------|---------------------------------------|
| TD0 | toxic to 0% of the population |
| TD10 | toxic to 10% of the population |
| TD50 | toxic to 50% of the population |
| TD90 | toxic to 90% of the population |

Dosi Tossiche (DTs): le dosi che provocano un effetto tossico



Determinazione delle dosi che producono effetti tossici

DL50 (*Lethal Dose 50%*): è la dose (o la concentrazione per sostanze volatili) alla quale si osserva la mortalità del 50% degli individui (**tossicità acuta**)



Esiste una DL50 per ogni via di somministrazione considerata ed ogni diversa specie animale

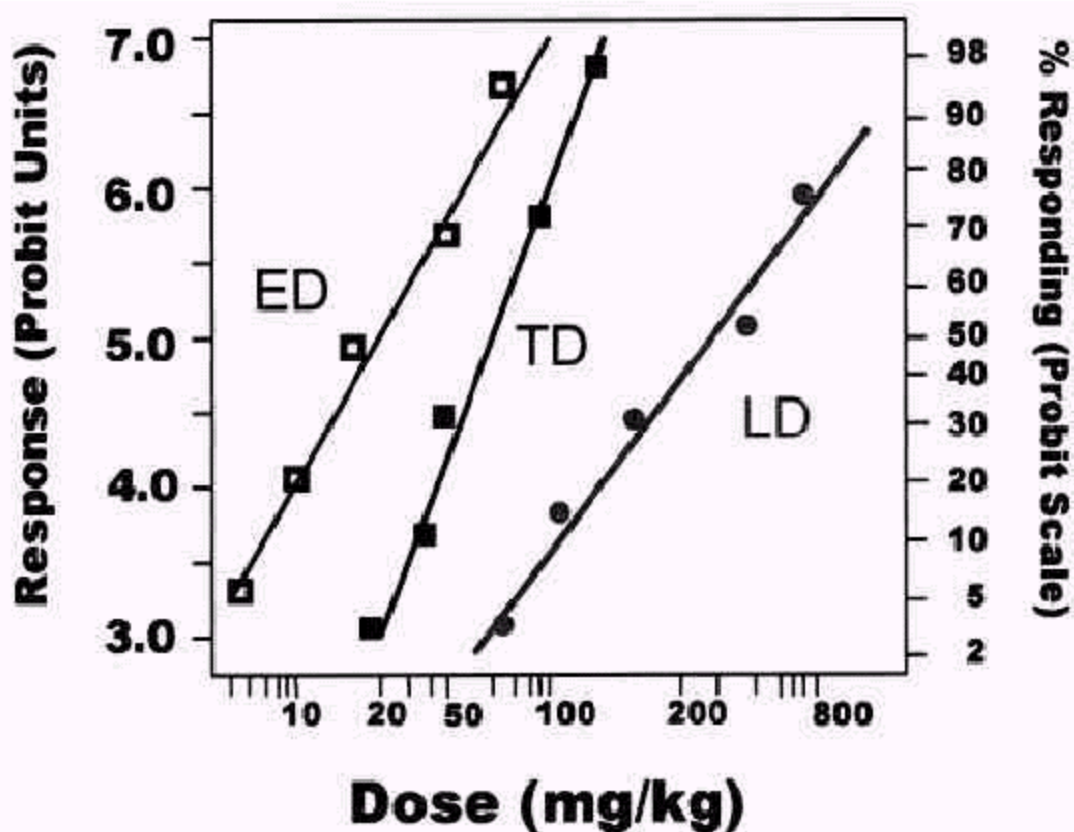
Confronto tra le DL₅₀

| Sostanza Chimica | DL50 (mg/kg) |
|------------------------------|--------------|
| Alcool Etilico | 10,000 |
| Cloruro di Sodio | 4,000 |
| Solfato di Ferro | 1,500 |
| Morfina | 900 |
| Stricnina | 150 |
| Nicotina | 1 |
| Veleno di Vedova Nera | 0.55 |
| Curaro | 0.50 |
| Veleno di Serpente a sonagli | 0.24 |
| Diossina (TCDD) | 0.001 |
| Tossina Botulinica | 0.0001 |

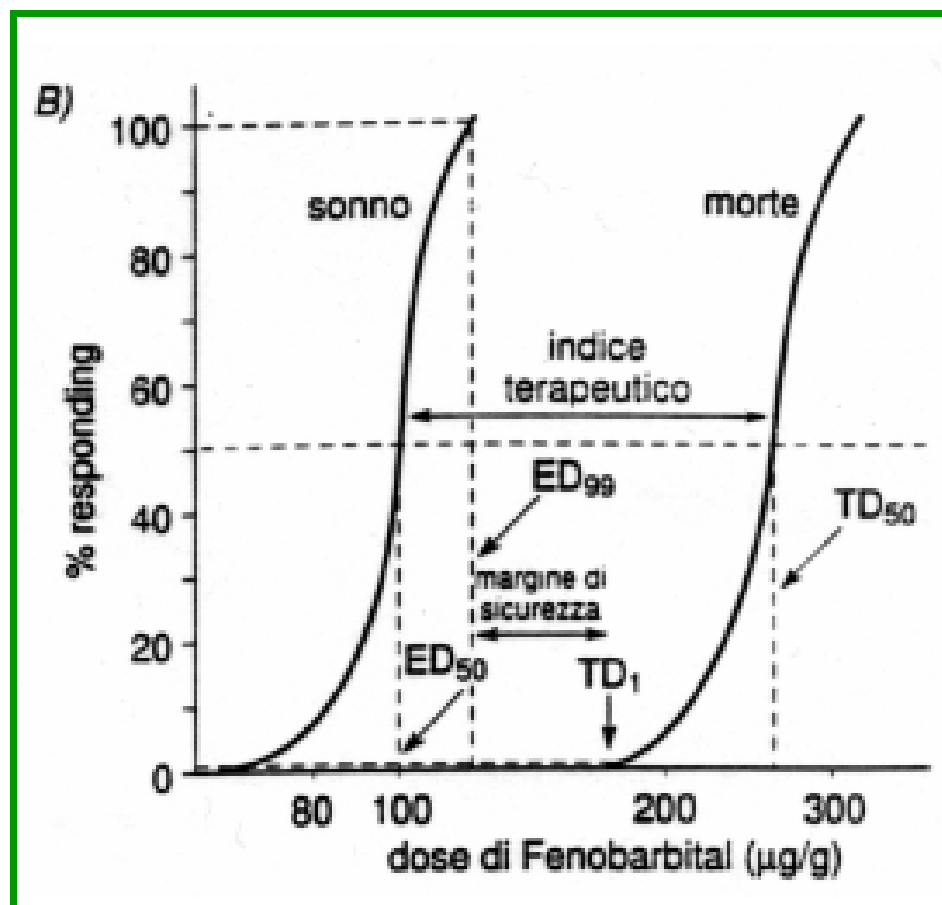
- Indice terapeutico: DL50/DE50. E' un indice molto approssimativo della sicurezza di un farmaco; non tiene conto delle pendenze delle curve
- Margine di sicurezza: DL1/DE99. E' un indicatore migliore della sicurezza del farmaco.
- *N.B. per sostanze senza effetti positivi, si intende con il termine margine di sicurezza indica la differenza tra dose cui è esposta la popolazione umana e la dose più elevata non tossica (NOEL)*

Per i farmaci è utile confrontare le curve di efficacia terapeutica con le curve di tossicità

Comparison of effective, toxic and lethal dosages



INDICE TERAPEUTICO



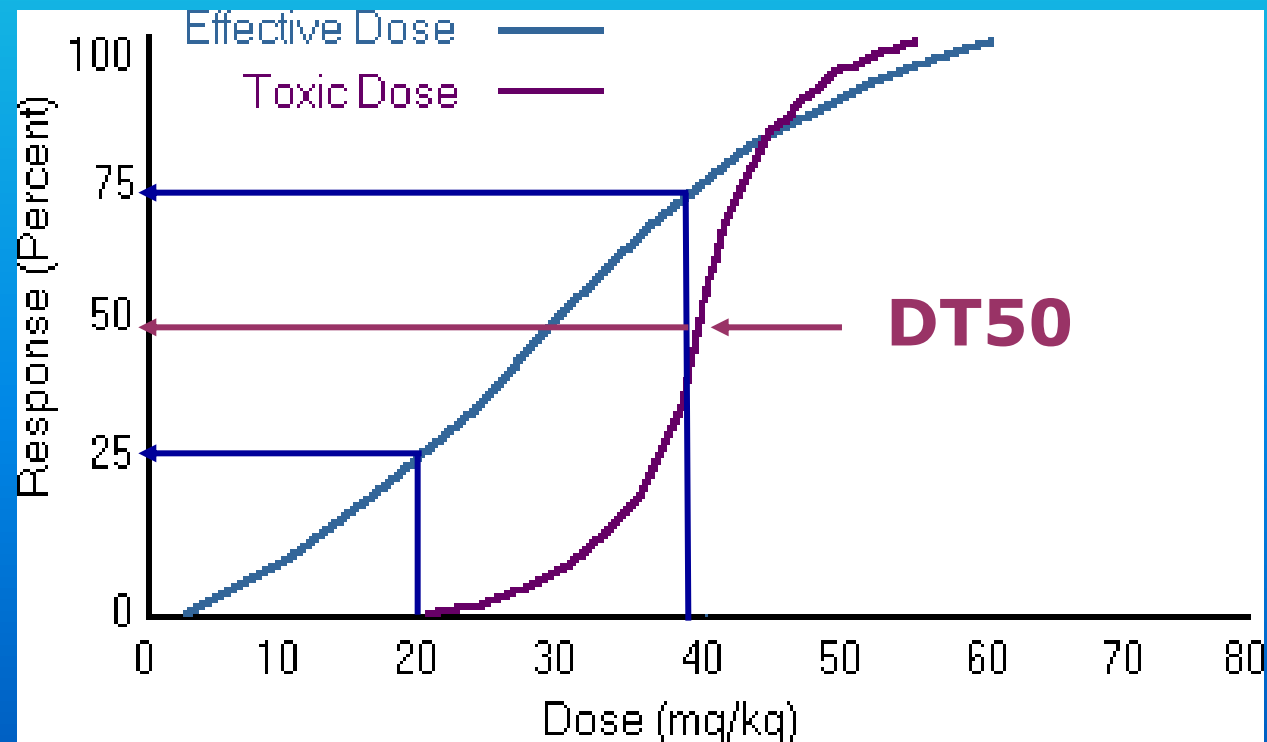
$$IT = DT_{50}/DE_{50}$$

$$\text{Margine di sicurezza} = DT_{1}/DE_{99}$$

L'Indice Terapeutico (IT) consente il confronto tra dosi terapeuticamente efficaci e dosi tossiche di una sostanza; esso è un indice della sicurezza (maneggevolezza) della sostanza stessa.

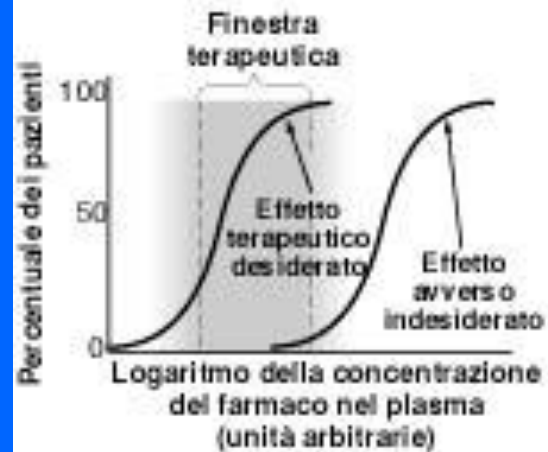
E' definito dal rapporto tra la DT e la DE, generalmente valutate come DT_{50} e DE_{50} , rispettivamente.

NB. Le due curve DE e DT potrebbero avere pendenze diverse! → Margine di Sicurezza (MOS o Margin of Safety) = DT_1/ED_{99} . Un farmaco con $MOS < 1$ è pericoloso.



Esempio di farmaci con diversa finestra terapeutica

A *Warfarin*: basso indice terapeutico



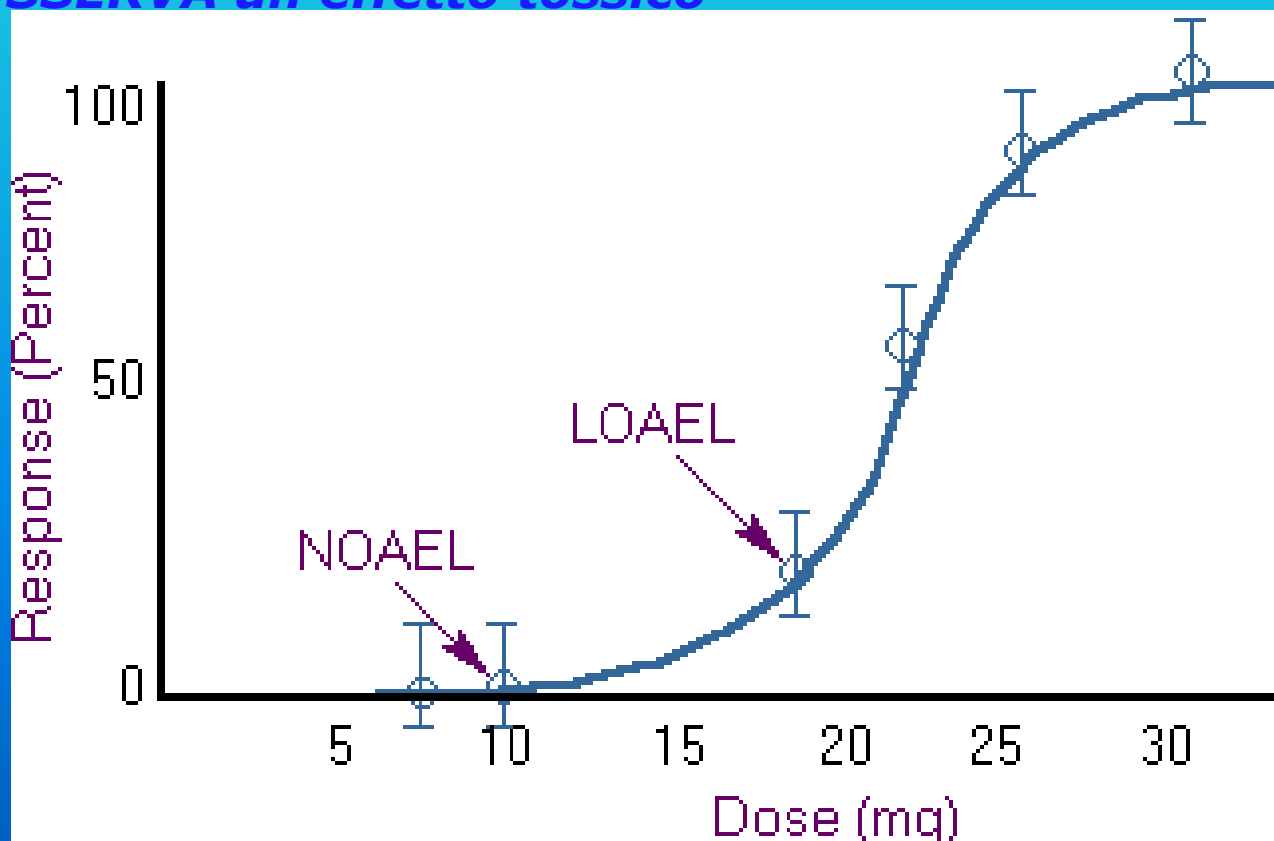
B *Penicillina*: elevato indice terapeutico



NOAEL e LOAEL

Due termini di uso frequente (e determinati sperimentalmente con studi di tossicità a lungo termine!) in tossicologia sono:

- No Observable Adverse Effect Level (NOAEL), o *massimo valore al quale NON SI OSSERVA nessun effetto tossico*
- Low Observable Adverse Effect Level (LOAEL), o *valore minimo al quale SI OSSERVA un effetto tossico*



VALUTAZIONE DELLA DOSE-RISPOSTA

Serve a determinare la relazione esistente tra dose ed effetti tossici nell'uomo.

Richiede due tipi di estrapolazioni:

- 1. Dalle alte dosi sperimentali alle basse dosi ambientali**
- 2. Dall'animale all'uomo**

Relativamente al fattore 1, esistono importanti differenze tra gli effetti *non-carcinogenici* (considerati come aventi un effetto soglia) e quelli *carcinogenici* (sprovvisti di effetto soglia).

VALUTAZIONE DELLA DOSE-RISPOSTA

Per *effetti non-carcinogenici (neurotossicità)*, il margine di sicurezza viene espresso come **Assunzione Quotidiana Accettabile (ADI, Acceptable Daily Intake)** o **Dose di Riferimento (RfD)**

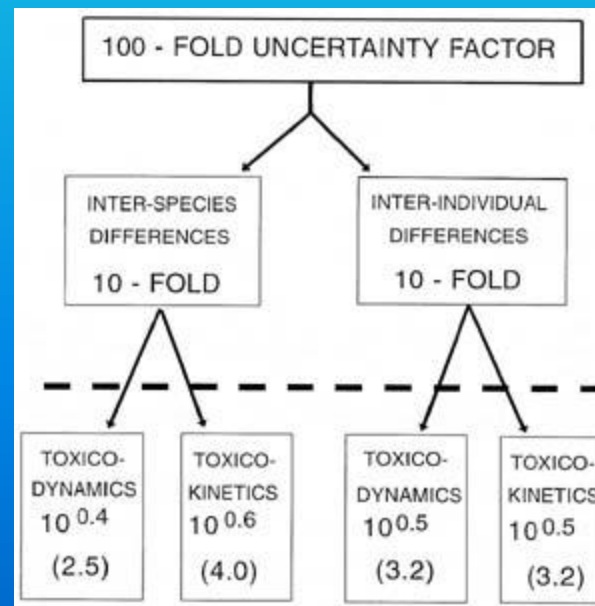
L'ADI è la quantità di sostanza cui il soggetto può essere esposto quotidianamente per un periodo lungo (tutta la vita!) senza che si verifichino eventi dannosi. Viene determinata applicando un fattore di sicurezza (safety factors) alla *NOAEL*.

$$\text{ADI (human dose)} = \frac{\text{NOAEL (experimental dose)}}{\text{Safety Factor(s)}}$$

**Fattori di Sicurezza
utilizzati per il
calcolo dell'ADI**

| | |
|------------------|--------------------------------------|
| 10X | human variability |
| 10X | extrapolation from animals to humans |
| 10X | use of less than chronic data |
| 10X | use of LOAEL instead of NOAEL |
| 0.1 - 10X | modifying factor |

- I valori dei singoli fattori sono empirici e sono valutati in base a criteri poco standardizzabili.
- Il valore di FI totale 100 è considerato il valore di *default*, che può essere aumentato o diminuito in base alle informazioni disponibili



Esempio del calcolo della RfD (dose di riferimento)

Uno studio animale subcronico ha rilevato una LOAEL di 50 mg/kg/die.

Quindi i fattori di sicurezza saranno:

- 10 per la variabilità umana
- 10 per lo studio animale
- 10 per un'esposizione subcronica
- 10 per l'utilizzo della LOAEL invece della NOAEL

$$\text{RfD} = \frac{50 \text{ mg / kg / day}}{10 \times 10 \times 10 \times 10} = 0.005 \text{ mg / kg / day}$$

Effetti Tossici

Considerazioni importanti:

- 1. Mentre alcuni xenobiotici esercitano effetti tossici direttamente, altri devono essere metabolizzati (ovvero subire modificazioni all'interno dell'organismo) a sostanze tossiche → ATTIVAZIONE METABOLICA**
- 2. Molti xenobiotici si distribuiscono nell'organismo e causano tossicità su specifici ORGANI BERSAGLIO, in funzione del dosaggio e della modalità dell'assunzione → TOSSICITA' D'ORGANO vs TOSSICITA' SISTEMICA**
- 3. La tossicità deriva dalla capacità della sostanza di agire a livello di diverse molecole (acidi nucleici, proteine, lipidi, ...) implicati in importanti funzioni biochimiche → MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DI TOSSICITA'**

Meccanismi di danno cellulare e tossicità

L'intensità dell'effetto tossico dipende da:

$$T = [C][R]A_{RC}$$

dove $[C]$ è la concentrazione del tossico (o dei suoi metaboliti), $[R]$ la concentrazione del bersaglio-recettore, ed A_{RC} l'affinità del tossico per il recettore

Fattori che influenzano la risposta tossicologica

- A) **Fattori relativi al tossico** (dose, caratteristiche molecolari, meccanismo d'azione)
- B) **Fattori relativi all'individuo** (tossicocinetica, variazioni individuali nella sensibilità al tossico)
- C) **Fattori relativi al tempo di contatto con la sostanza tossica** che permettono di distinguere la natura **acuta** o **cronica** dell'intossicazione

A) Fattori relativi al tossico

1) Dose

2) Struttura molecolare

3) Meccanismo d'azione

Fattori che influenzano la Tossicità

2. Dosaggio (specialmente in relazione al tempo)

→ Tossicità acuta o cronica, spesso con diversi meccanismi ed organi bersaglio per una stessa sostanza

| Toxicant | Acute Toxicity | Chronic Toxicity |
|----------|-------------------------|---------------------|
| Ethanol | CNS depression | liver cirrhosis |
| Arsenic | gastrointestinal damage | skin / liver cancer |

3. Via di esposizione.

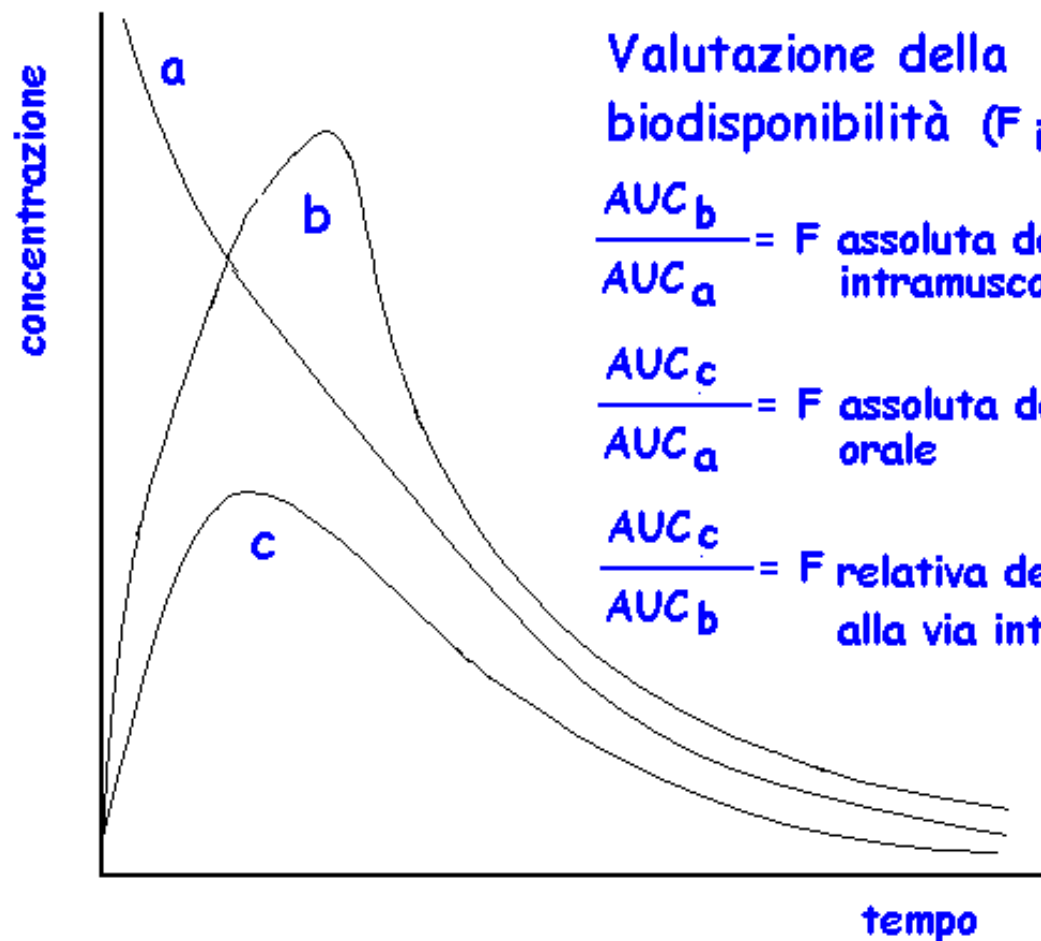
Alcune sostanze possono essere tossiche per una via e non per un'altra (differenze di assorbimento e distribuzione).

→ le sostanze assorbite dal tratto GI si distribuiscono al fegato, dove possono essere detossificate immediatamente

→ le sostanze inalate si distribuiscono alla circolazione sistemica prima di essere detossificate dal fegato

• La tossicità in funzione della via di esposizione è spesso:

iv > inalatoria > ip > im > GI > topica



Valutazione della
biodisponibilità ($F_{i.v.} = 100\%$)

$$\frac{AUC_b}{AUC_a} = F \text{ assoluta della via intramuscolare}$$

$$\frac{AUC_c}{AUC_a} = F \text{ assoluta della via orale}$$

$$\frac{AUC_c}{AUC_b} = F \text{ relativa della via orale rispetto alla via intramuscolare}$$

Curve concentrazione-tempo di una identica dose dello stesso farmaco somministrato allo stesso paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b) e orale (c)

2) La struttura molecolare

La struttura molecolare può modulare la cinetica e l'attività tossica di una sostanza.

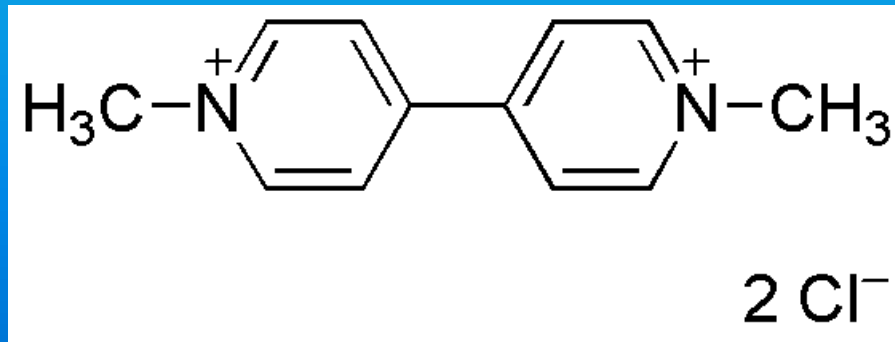
Le caratteristiche molecolari e fisico-chimiche di una sostanza condizionano la risposta tossicologica ed influenzano la tossicocinetica della sostanza.

Per tossicocinetica s'intende l'evolversi temporale delle concentrazioni tissutali del tossico dovuto all'equilibrio tra cinetiche di assorbimento, distribuzione ed eliminazione

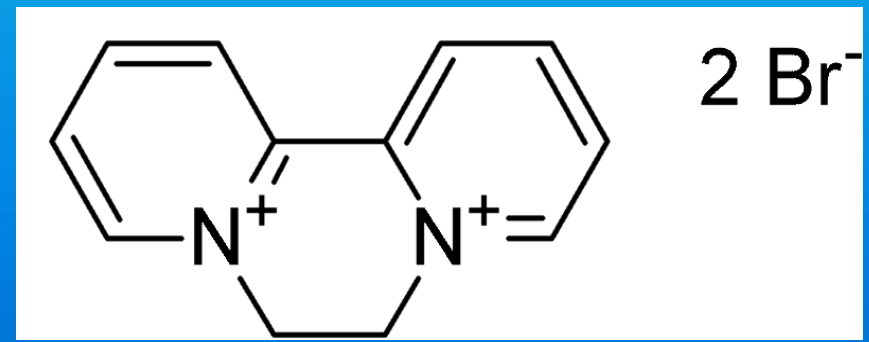
Ad esempio il **paraquat** ed il **diquat** sono due erbicidi dipiridilici di struttura molecolare simile ma differiscono nella loro tossicità per motivi **tossicocinetici**.

1) Il **paraquat**, una volta assorbito si accumula negli alveoli polmonari causando una **grave tossicità polmonare**.

2) Il **diquat** è invece sprovvisto di tossicità polmonare



paraquat



diquat

La configurazione elettronica iniziale è molto importante nel determinare il grado di tossicità di una sostanza

La presenza di un numero spaiato di elettroni nell'orbita periferica di una sostanza chimica le conferisce la caratteristica di **radicale libero**

Questa caratteristica si trova sia in molecole di natura organica, **i chinoni**, che inorganica, **i radicali liberi dell'ossigeno**.

Fattori che influenzano la Tossicità

1a. Proprietà chimiche intrinseche

Tossicità da metalli.

Cr³⁺ è relativamente non-tossico, laddove il Cr⁶⁺ causa corrosioni cutanee e mucose e tumori polmonari

1b. Attività biologica intrinseca

Alcune sostanze possono causare danni immediati (cianuro, blocco della citocromo-ossidasi, ipossia e morte rapida); altre interferire lentamente con processi cellulari (nicotina, blocco progressivo dei recettori nicotinici e paralisi muscolare ad esordio graduale)

3) Meccanismo d'azione

Meccanismo d'azione: la risposta tossicologica può essere recettoriale e non recettoriale.

Dalla conoscenza del meccanismo d'azione del tossico dipendono:

- 1) La corretta interpretazione dei sintomi clinici (diagnosi)**
- 2) L'intervento terapeutico razionale**

L'esposizione a dosi tossiche di una sostanza chimica



alterazioni omeostatiche locali o sistemiche.

- 1) Le azioni tossiche locali sono causate dal contatto tra sostanza tossica e la cute o le mucose e portano a necrosi locale e a fenomeni reattivi conseguenti la necrosi**
- 2) Le azioni tossiche sistemiche sono causate dalla diffusione del tossico nell'organismo e si verificano quando vengono raggiunte alte concentrazioni in alcuni organi e distretti.**

I radicali liberi hanno una grandissima capacità di combinarsi con:

- 1) I fosfolipidi di membrana**
- 2) Le proteine recettoriali e/o di struttura**
- 3) Gli acidi nucleici (DNA,RNA)**

In questo modo producono una grave tossicità cellulare attraverso svariati meccanismi (necrosi, inibizione di proteine enzimi, mutagenesi, teratogenesi, cancerogenesi).

Le azioni tossiche sistemiche si possono classificare in funzione dell'organo prevalentemente coinvolto:

Neurotossicità

Cardiotossicità

Epatotossicità

Nefrotossicità

etc.

La tossicità sistemica può essere sostenuta da meccanismi recettoriali o non recettoriali

N.B. Il concetto di recettore in tossicologia non è limitato a quei complessi macromolecolari che mediano gli effetti dei neurotrasmettitori, ormoni e fattori trofici, ma è esteso ad ogni struttura molecolare capace di legare il tossico e che, da questo suo legame, subisca un'alterazione della sua normale funzione



Meccanismi d'azione recettoriali

Esempi di tossici recettoriali che agiscono attraverso recettori per i neurotrasmettitori sono farmaci usati sia a scopo terapeutico che voluttuario come:

- 1) Benzodiazepine
- 2) Barbiturici
- 3) Alcool
- 4) Nicotina
- 5) Oppiacei

Benzodiazepine, barbiturici e alcool, a dosi non appropriate, sono in grado di provocare un'intossicazione acuta a diversi livelli di rischio con progressiva depressione del S.N.C. fino allo stato di coma.

Queste tre sostanze causano intossicazione attraverso un meccanismo recettoriale comune che è l'azione sul recettore GABA A.

- 1) In condizioni fisiologiche il GABA modula l'apertura del canale per il cloro intrinseco al recettore  iperpolarizzazione che è responsabile della riduzione dell'eccitabilità neuronale**
- 2) A dosi non appropriate benzodiazepine, barbiturici ed alcool potenziano l'effetto neuroinibitore del GABA  coma.**

Gli oppiacei sono causa di una tossicità sul S.N.C. che riconosce un meccanismo recettoriale

La morfina si lega ai recettori oppioidi e la loro eccessiva attivazione inibisce i circuiti neuronali essenziali al mantenimento dello stato di Veglia

Il naloxone, antagonista competitivo puro, alla dose di 0.4 mg I.V.



immediata ripresa della coscienza

La nicotina è un alcaloide i cui effetti tossici (tachicardia, ipertensione, convulsioni) sono dovuti all'attivazione del recettore nicotinico (AChR) neuronale ed alle conseguenti depolarizzazioni e risposte eccitatorie.

N.B. Benzodiazepine, barbiturici, alcool, nicotina, narcotici oppioidi , sono esempi di sostanze che producono effetti tossici legandosi agli stessi recettori che operano la loro azione farmacologica. I recettori per queste sostanze sono proteine recettoriali

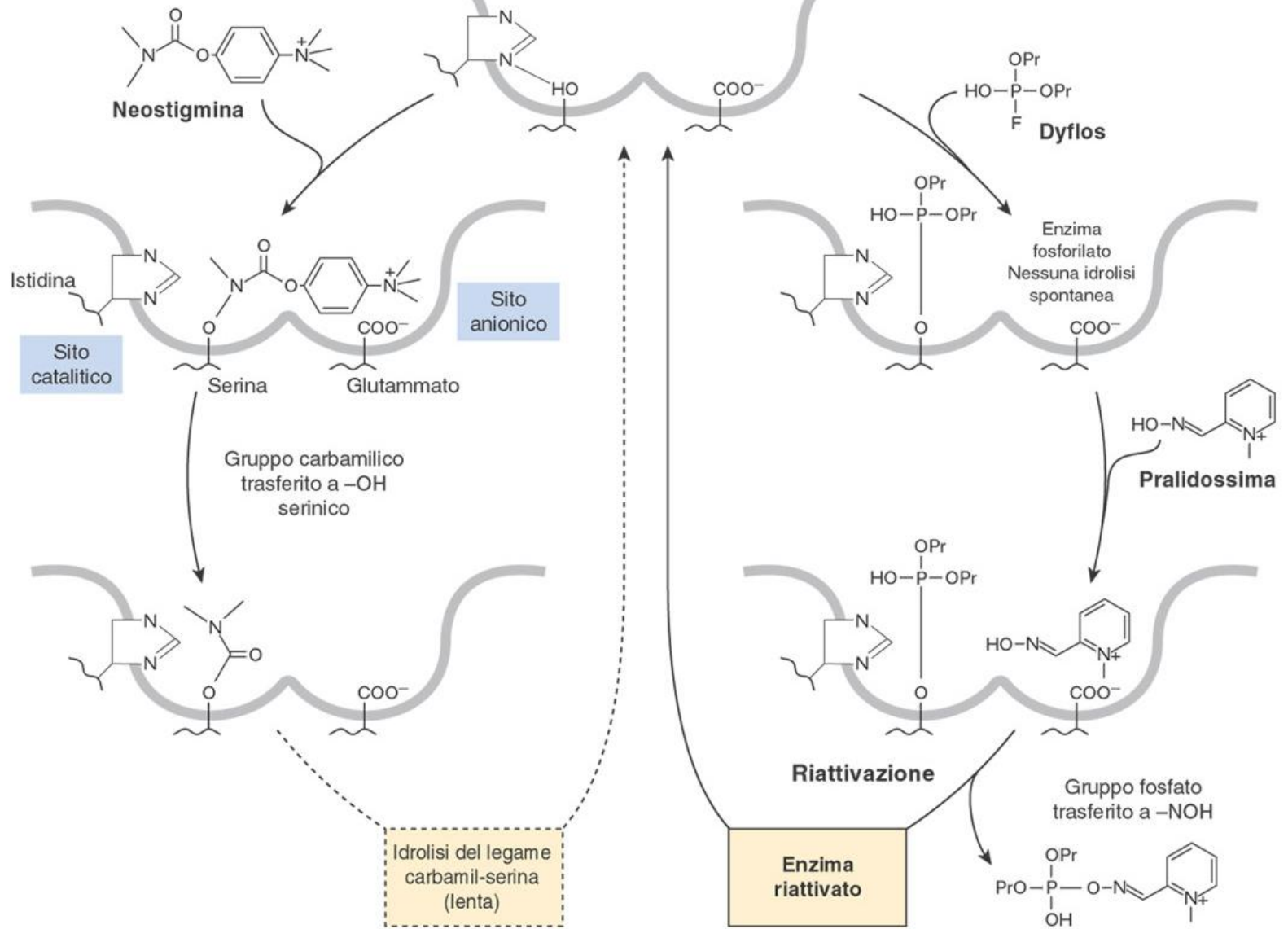
Gli insetticidi organofosforici riconoscono nel sito esterasico della proteina enzima acetilcolinaesterasi, il recettore per l'effetto tossicologico.

L'eccessivo accumulo di Ach a livello sinaptico è causa di una grave intossicazione caratterizzata da una profonda distorsione della funzione S.N.C. e periferico.

Anticolinesterasico reversibile

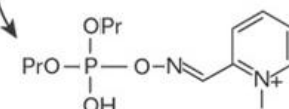
Anticolinesterasico irreversibile

Enzima attivo




Idrolisi del legame carbamil-serina (lenta)

Enzima riattivato



I glicosidi digitalici si legano al gruppo di isoenzimi indicati come Na^+/K^+ ATPasi

L'inibizione di questa attività enzimatica  accumulo intracellulare di ioni Ca^{2+} e di altre cariche positive che sono responsabili dell'aumento della forza di contrazione (effetto inotropo positivo) e dell'eccitabilità (effetto batmotropo positivo)

L'intossicazione da digitalici (tachiaritmia fino alla fibrillazione ventricolare) può essere quindi ricondotta ad un meccanismo recettoriale

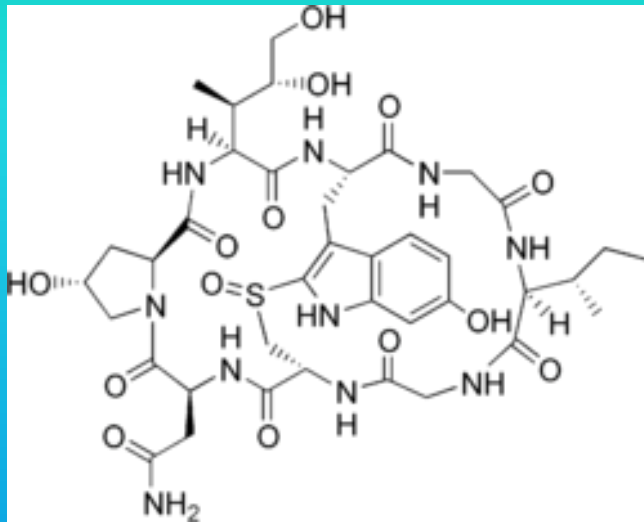
Due famiglie di ciclopeptidi tossici presenti nei funghi causa di intossicazioni mortali, appartengono al genus **amanita phalloides, verna e virosa** e riconoscono come bersaglio gli acidi nucleici.

1) Il 1° gruppo ha come capostipite l' **α -amanitina** che si lega all'**RNA polimerasi II** che è localizzata nel nucleolo dell'epatocita a cui segue l'inibizione della sintesi proteica.

2) Il 2° gruppo ha come capostipite la **falloidina** che si combina con le molecole di actina a cui segue la lesione della membrana con rottura dell'equilibrio dinamico tra actina filamentosa ed actina glomerulare.

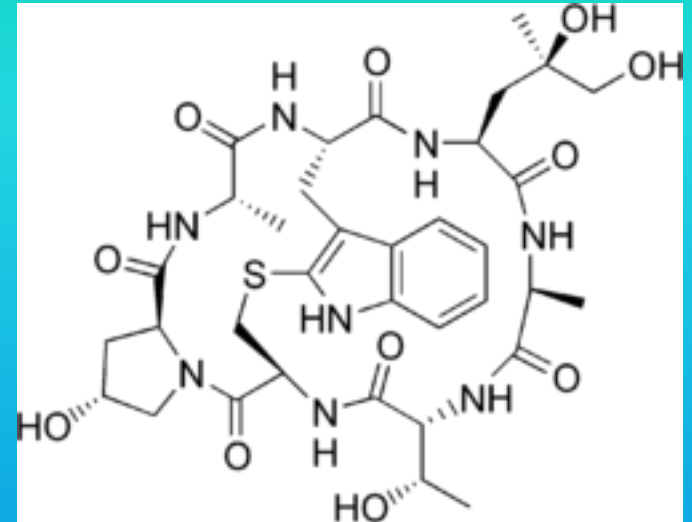
La morte della cellula epatica deriva pertanto dall'insieme dei due processi dovuti all' α -amanitina ed alla falloidina.

- α -amanitina



RNA polimerasi II

falloidina



Actina

nel fegato

Meccanismi d'azione non recettoriali

I radicali liberi sono un esempio di sostanze tossiche che agiscono con meccanismo non recettoriale.

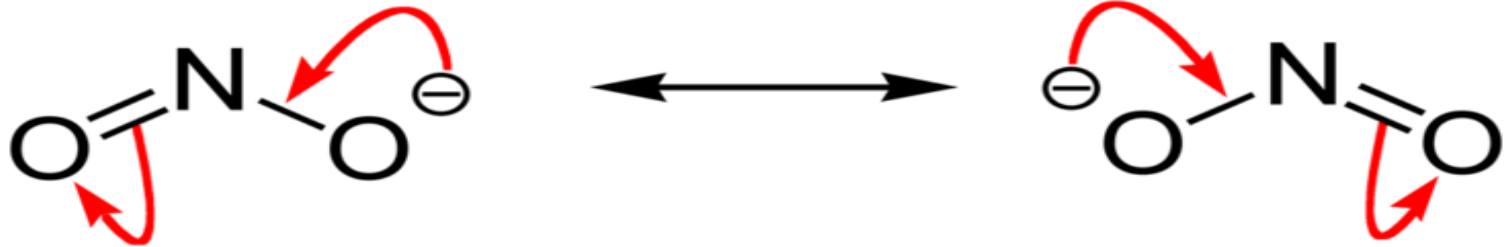
Sono molecole estremamente reattive per la presenza di un elettrone spaiato nell'orbitale esterno.

Sono responsabili della lipoperossidazione e di **alterazioni aspecifiche** della permeabilità delle membrane plasmatiche; possono reagire con le proteine denaturandole ed anche intercalarsi con gli acidi nucleici  cancerogenesi.

I radicali liberi, essendo estremamente reattivi hanno un'emivita brevissima per cui è improbabile che siano presenti come tali in concentrazioni tossicologicamente significative tra le tossine ambientali

Esistono tossine che sono di per sé radicali liberi: di rilievo è il nitrossido, presente nello smog e nel fumo di sigaretta

L'ozono non è di per sé un radicali libero ma è così reattivo da innescarne la produzione nei sistemi biologici



- **Il nitrossido**, ma anche **i nitriti** si legano all'emoglobina ossidandola a metaemoglobina, riducendo quindi il trasporto di ossigeno ai tessuti. Questa circostanza è particolarmente pericolosa per i neonati (che assorbono una maggior quantità di nitriti), ai quali infatti non vengono somministrate verdure ricche di nitrati fino all'ottavo mese di vita
- Inoltre **i nitriti** in ambiente acido (soprattutto nello stomaco) si trasformano in acido nitroso il quale legandosi alle ammine da origine alle **nitrosammine**, composti dimostratesi **cancerogeni**

OZONO, (O₃) volatile




- Com'è noto **l'ozono** è un inquinante secondario che si forma in atmosfera a partire da precursori (inquinanti primari) prodotti da varie sorgenti (veicoli a motore, industrie, processi di combustione...).
- In termini di effetti acuti per esposizioni a breve termine le manifestazioni più frequenti sono **sintomi respiratori**, modificazione della funzionalità polmonare, aumentata reattività delle vie respiratorie (esacerbazioni dell'asma nelle persone suscettibili che fanno attività fisica) e infiammazioni delle vie aeree.

Meccanismo d'azione recettoriale e non recettoriale

I metalli (arsenico, mercurio, etc.) riconoscono i gruppi sulfidrilici delle proteine come recettori responsabili della loro azione tossica

I metalli riconoscono anche un meccanismo di tossicità non recettoriale, piu' aspecifico che riguarda:

- 1) L'alterazione della fluidità delle membrane cellulari
- 2) La modificazione della struttura degli acidi nucleici
 cancerogenesi (piombo, cadmio, etc.)

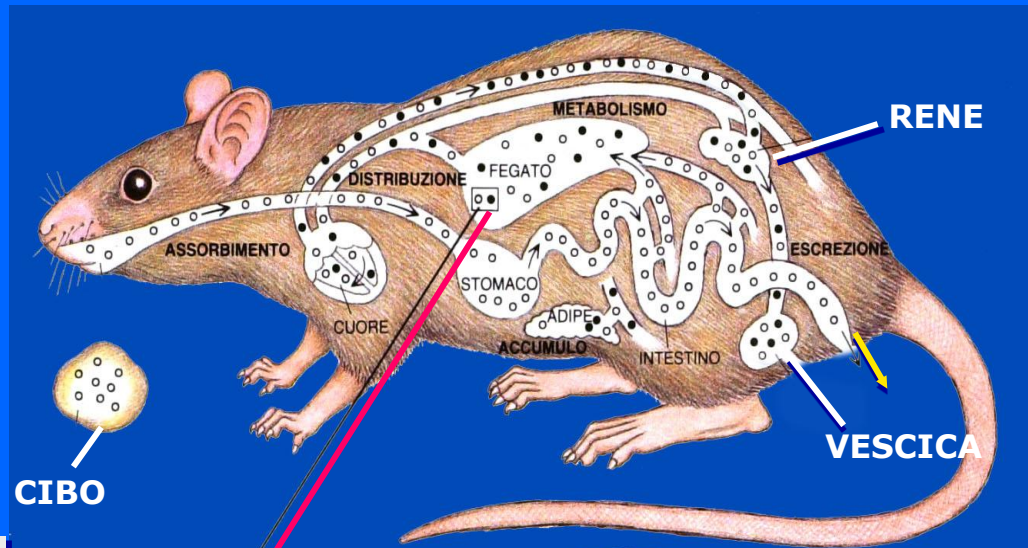
B) Fattori relativi all'individuo

La risposta tossicologica può essere influenzata da molti fattori relativi all'individuo:

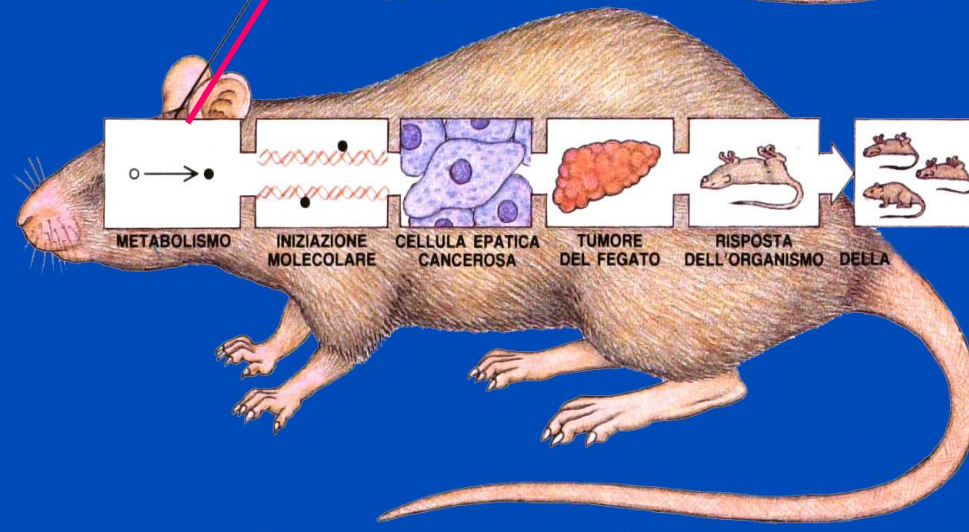
- 1) I fattori genetici**
- 2) La specie**
- 3) Il sesso**
- 4) L'età**
- 5) Le condizioni patologiche**
- 6) L'induzione degli enzimi microsomiali epatici**

CINETICA E DINAMICA DI UN COMPOSTO AD ATTIVITA' TOSSICA

TOSSICOCINETICA



TOSSICODINAMICA



1) I fattori genetici

I livelli di espressione di alcuni degli **enzimi** che metabolizzano xenobiotici e farmaci, sono sotto controllo genetico: quindi la velocità di metabolizzazione (livelli plasmatici, durata d'azione) varia tra individui che esprimono questi enzimi in modo diverso

Esempi di alcune reazioni (enzimi):

- a) **IDROLISI (Pseudocolinesterasi)**
- b) **ACETILAZIONE (Acetiltransferasi)**
- c) **OSSIDAZIONE**
- d) **IDROSSILASI**

a) **Pseudocolinesterasi (idrolasi)**: è l'enzima che idrolizza la **succinilcolina** miorilassante depolarizzante a breve durata d'azione usato in anestesia (prima tappa metabolica colina + succinilmonocolina che vengono eliminate per filtrazione renale = emivita 4 minuti),

Pertanto la tossicità da succinilcolina (**apnea da succinilcolina**), dipende dal genotipo dell'individuo in cui il codice genetico della pseudocolinesterasi può essere rappresentato normalmente, o essere atipico o completamente assente


Circa 1 individuo su 1500 ha un deficit di pseudocolinesterasi, che riduce l'inattivazione della succinilcolina. Quando a queste persone vengono somministrate dosi convenzionali di succinilcolina, si verifica una paralisi prolungata dei muscoli respiratori. L'apnea persistente può richiedere la ventilazione meccanica finché il farmaco non può essere eliminato attraverso vie alternative.

b) Acetiltransferasi epatiche e intestinali:

sono gli enzimi che coniugano i vari substrati all'acido acetico

La velocità della reazione dipende anche dai livelli di enzima che sono variabili da individuo a individuo

Ad esempio, la tossicità dell'**isoniazide**, chemioterapico usato nella terapia della tubercolosi, compare in corso di terapia cronica in individui appartenenti al genotipo “**acetilatore lento**”:

L'isoniazide viene insufficientemente metabolizzata e forma complessi con la vitamina B₆  neuropatia da carenza di vitamina B₆ (piridossina)

b) Acetilazione

- **L'N-acetilazione è una via metabolica importante per farmaci che possiedono gruppi aminici aromatici primari e gruppi idrazinici.**
- **La reazione è catalizzata dall'enzima citosolico (e principalmente espresso nel fegato) N-acetiltransferasi che ha come cofattore l'acetilCoA.**
- **Esistono due forme dell'enzima NAT1 e NAT2, codificate da geni diversi: esistono inoltre diverse forme alleliche di NAT2 (polimorfismo genetico) a ridotta attività catalitica responsabili del fenotipo acetilatore lento (aumento della biodisponibilità dei farmaci con effetti tossici sull'organismo)**

N-acetiltransferasi 2 (NAT2)

Il primo e più conosciuto esempio di metabolismo geneticamente controllato di un farmaco è dato dalla differente capacità di acetilazione di alcuni composti di impiego clinico quali isoniazide, procainamide (antiaritmico), idralazina (vasodilatatore), dapsona (lebbra), sulfametazina da parte dell'enzima *N-acetiltransferasi 2 (NAT2)*. Questo enzima esercita un ruolo importante nella detossificazione e/o nell'attivazione metabolica di diversi farmaci esercitando la sua azione in circa l'1% dei farmaci attualmente in commercio.

L'attività dell'enzima è controllata geneticamente e l'acetilazione lenta viene ereditata come carattere autosomico recessivo. La frequenza di acetilatori rapidi e lenti varia in relazione al gruppo etnico: nelle popolazioni europee i due fenotipi sono ugualmente distribuiti, mentre tra i giapponesi e gli esquimesi gli acetilatori lenti non superano il 10%.

b) Acetiltransferasi epatiche e intestinali:

Acetilazione: in circa il 50% della popolazione degli USA, l'inattivazione dei farmaci da parte della N-acetiltransferasi epatica avviene lentamente. Tali individui (**acetilatori lenti**) richiedono un tempo più lungo per metabolizzare i farmaci eliminati per acetilazione e sono quindi più suscettibili agli effetti indesiderati di questi farmaci (p. es., **neuriti periferiche da isoniazide**, lupus eritematoso da idralazina (vasodilatatore), **sedazione e nausea da fenelzina (antidepressivo IMAO)** e sono più suscettibili a vari cancerogeni (es. fumo di tabacco),

Nel resto della popolazione, l'acetilazione avviene rapidamente.

Tali individui (**acetilatori rapidi**), richiedono dosi più elevate o più frequenti dei farmaci che vengono acetilati (p. es., l'isoniazide) per ottenere la risposta terapeutica desiderata. Essi hanno inoltre una maggiore probabilità di sviluppare epatotossicità dovuta all'accumulo di acetilidrazina il metabolita acetilato tossico.

Isoniazide: effetti collaterali

1) **Neuropatia periferica** da deficienza di vitamina B₆
negli acetilatori lenti

2) **Epatopatia grave** (sembra) negli acetilatori rapidi

Patogenesi dell'epatopatia

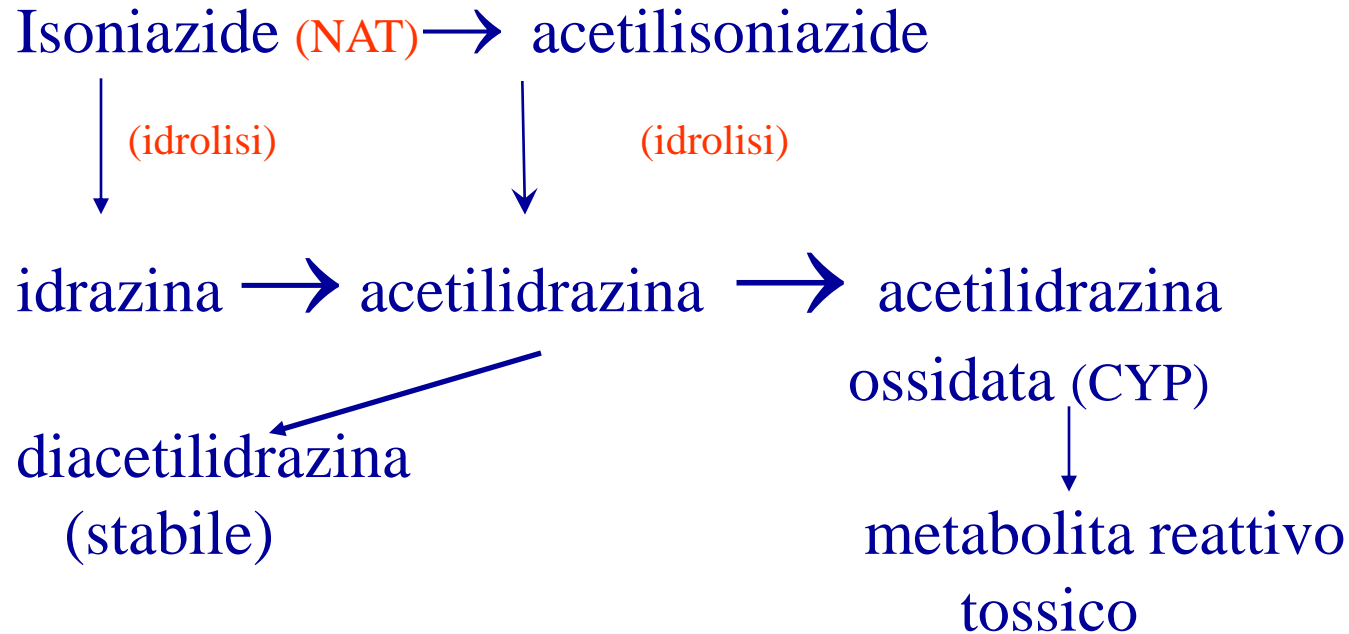
E' attribuita alla **acetilidralazina** ed alla sua ossidazione in un composto **nucleofilo** altamente reattivo capace di formare un legame covalente con le macromolecole e quindi di produrre la lesione epatica

L'epatopatia da isoniazide riconosce 2 momenti patogenetici:

1) **l'acetilazione** dell'isoniazide con formazione di **acetilisoniazide**  **acetilidralazina**

2) **l'ossidazione** dell'**acetilidralazina** sotto controllo degli enzimi microsomiali epatici

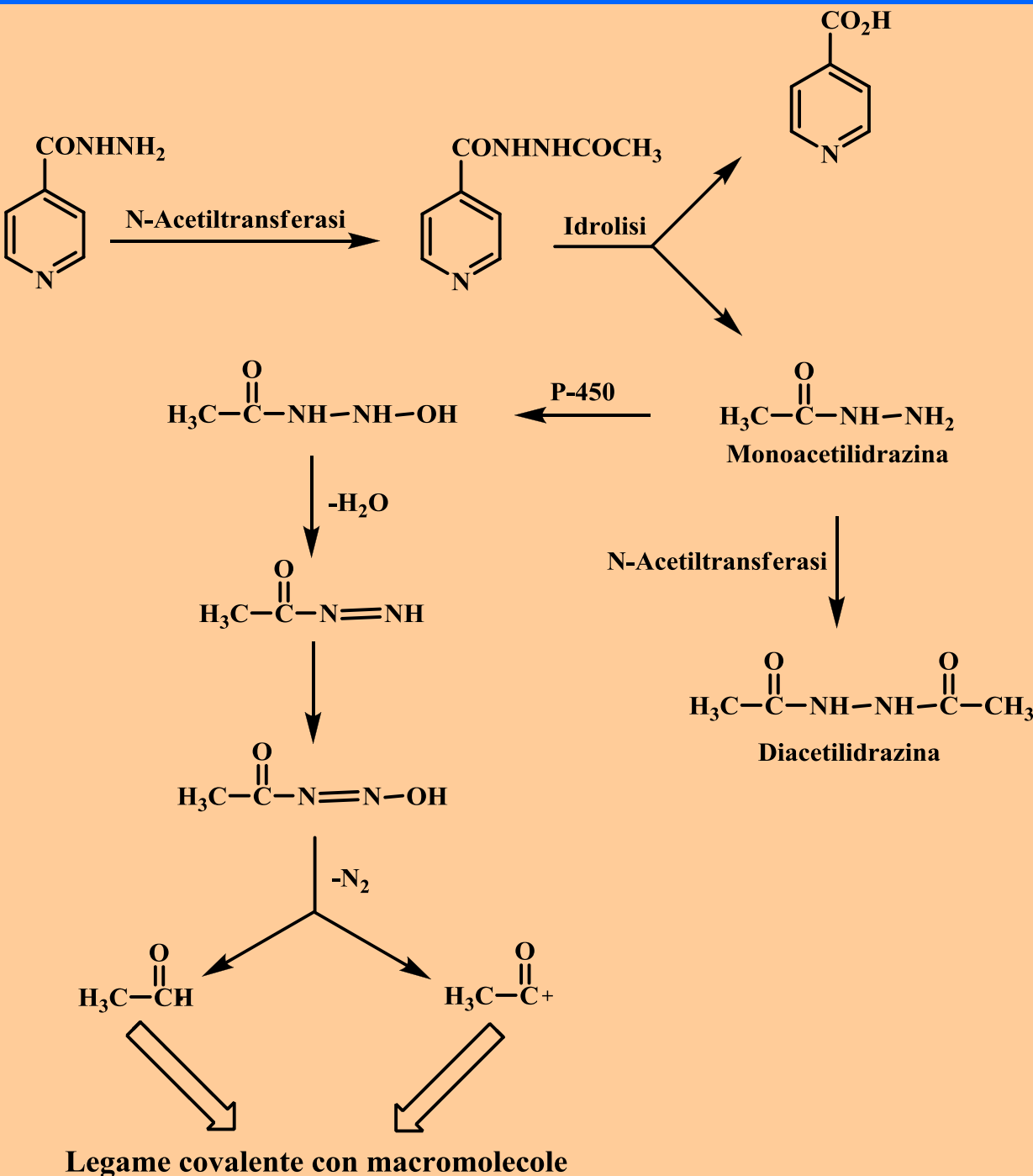
- **Metabolismo ISONIAZIDE**
- La NAT può sia attivare che detossificare i suoi substrati



NAT: N-acetiltransferasi, Si conoscono due tipi: NAT1 (espressa ovunque) e NAT2 (espressa nel fegato). Ci sono 27 polimorfismi.

Acetilidrazina: metabolita tossico perché molto reattivo e determina danni su proteine cellulari con rigonfiamento membrana rottura e morte cellulare.

ISONIAZIDE: disfunzioni epatiche nel 10-20% dei pazienti, epatiti nel 1%



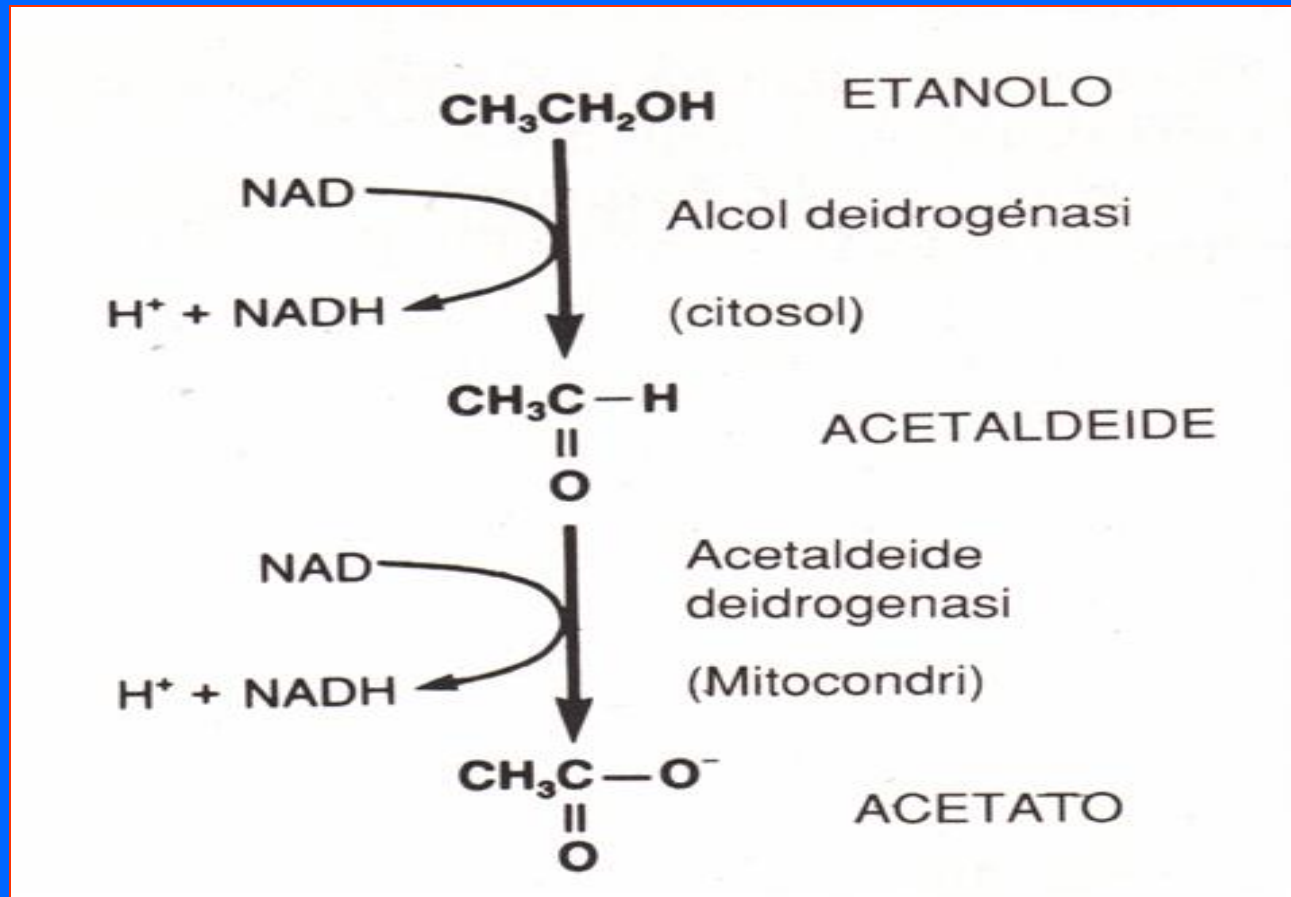
L'isoniazide è convertita inizialmente ad acetilisoniazide che è poi idrolizzata a monoacetilidrazina ed acido isonicotinico (che non è epatotossico).

La monoacetilidrazina è successivamente convertita o a diacetilidrazina (che non è epatotossica) oppure, ad opera dei sistemi microsomiali epatici, **in intermedi reattivi** (cationi o radicali acetile) che possono legarsi covalentemente a componenti macromolecolari degli epatociti.

c) **Ossidazione:**

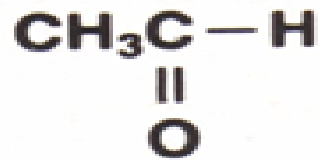
Circa il 50% dei giapponesi, dei cinesi e degli individui di altre popolazioni asiatiche ha un deficit di **aldeide deidrogenasi 2**, un enzima coinvolto nel metabolismo dell'etanolo. **In queste persone, l'ingestione di alcol provoca un aumento notevole dell'acetaldeide ematica e la comparsa di effetti indesiderati** (p. es., arrossamento del volto, aumento della frequenza cardiaca, sudorazione, astenia muscolare); **le elevate concentrazioni di acetaldeide possono provocare una vasodilatazione mediata dalle catecolamine con sintomatologia euforica e distrofica.**

In circa l'85% degli individui giapponesi, cinesi e di altre popolazioni asiatiche, nel 5-10% degli inglesi, nel 9-14% dei tedeschi e nel 20% degli svizzeri, **l'alcol deidrogenasi** (un altro enzima coinvolto nel metabolismo dell'etanolo) agisce circa 5 volte più velocemente del normale. Quando queste persone assumono alcol, **l'acetaldeide si accumula, con conseguente vasodilatazione estesa, arrossamento del volto e tachicardia compensatoria.**



Le due tappe iniziali del metabolismo dell'etanolo nel fegato

Acetaldeide



- L'acetaldeide è una micromolecola altamente diffusibile e raggiunge rapidamente l'equilibrio tra sangue e tessuti.
- E' molto più reattiva dell'etanolo così da suggerire che alcune reazioni tossiche dell'etanolo siano mediate dall'acetaldeide

Azioni dell'acetaldeide

- 1) Azione simpaticomimetica
- 2) Ipertensione
- 3) Tachicardia
- 4) Effetto inotropo positivo
- 5) Liberazione di catecolamine dal surrene

d) Idrossilasi:

Sono enzimi responsabili della **idrossilazione** della **difenilidantoina (fenitoina)**, farmaco impiegato nell'epilessia.

La carenza di idrossilasi è responsabile della comparsa di segni di tossicità di questo farmaco a causa del suo accumulo (atassia, nistagmo, confusione mentale)

Atassia: è un disturbo consistente nella progressiva perdita della coordinazione muscolare che quindi rende difficoltoso eseguire i movimenti volontari.

Nistagmo: si riferisce a movimenti oscillatori, ritmici e involontari dei globi oculari.

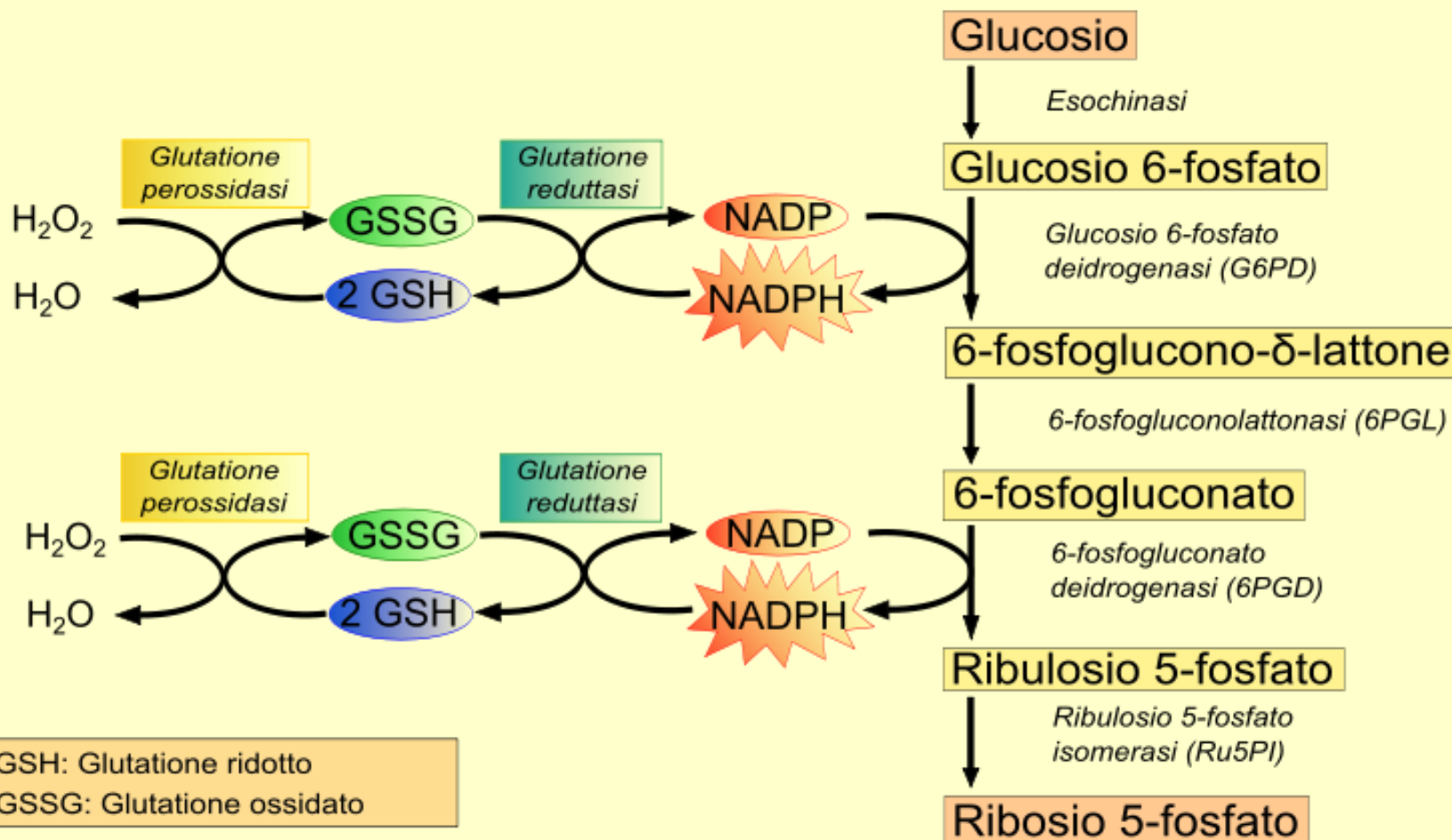
e) G6PD e Glutazione sintetasi (deficit)

Deficit di glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD): la G6PD è fondamentale per le reazioni di riduzione che avvengono all'interno dei globuli rossi (GR), destinate al mantenimento dell'integrità del citoscheletro. I pazienti con deficit di G6PD, che si osserva nel 10% circa dei maschi di razza nera, presentano un aumento **del rischio di sviluppare anemia emolitica** quando vengono trattati con farmaci ossidanti, come **gli antimalarici** (p. es., la cloroquina, la pamaquina, la primachina), l'aspirina, il probenecid e la vitamina K.

Deficit di glutazione sintetasi: nei pazienti con deficit di glutazione sintetasi eritrocitaria (un difetto simile al deficit di G6PD, ma più raro), i farmaci ossidanti causano anemia emolitica. I pazienti con bassi livelli di glutazione sintetasi eritrocitaria negli epatociti hanno un aumento del rischio **di danno epatico** in seguito a somministrazione di farmaci come il paracetamolo e la nitrofurantoina (antibatterico).

L'NADPH fornisce il potere riducente necessario per riconvertire il **glutathione** ossidato (GSSG) in glutathione ridotto (GSH), una molecola necessaria per neutralizzare i **radicali liberi** in grado di causare un danno ossidativo.

La via dei pentoso fosfati e la produzione del glutathione

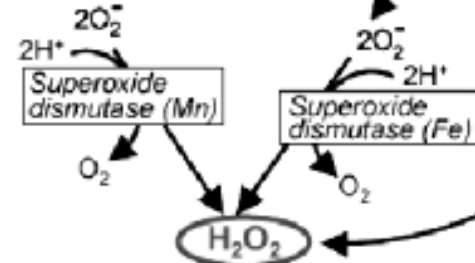


Glutathione biosynthesis

ROS generators

Mitochondrial electron transport

Other metabolic processes



L-Glutamate + L-Cysteine

γ Glu-Cys synthetase

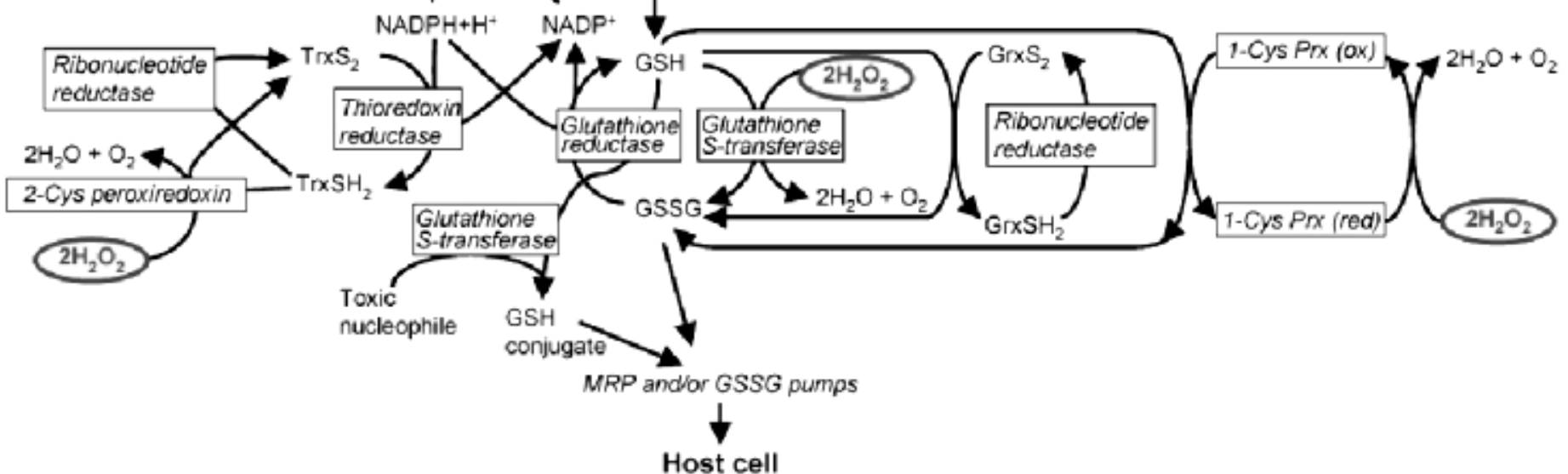
γ -L-Glutamyl-L-Cysteine

Glycine

Glutathione synthetase

γ -L-Glutamyl-L-Cysteiny-L-Glycine
(glutathione; GSH)

Pentose phosphate cycle



Paracetamolo

È il metabolita attivo della **fenacetina** usato come antipiretico e analgesico che, ad alte dosi  **epatite tossica**

La sintomatologia iniziale (nausea, vomito e pallore) può evolvere in un quadro di **necrosi epatica e renale ingravescenti**

La tossicità del paracetamolo è prodotta dal metabolita **n-acetil-p-benzochinonimina** che presenta caratteristiche strutturali di un radicale libero

Questo metabolita è citotossico sugli epatociti isolati e produce **deplezione di glutatione e lipoperossidazione** delle membrane cellulari

Paracetamolo



Tachipirina



Comprimi da 500 mg; granulato effervescente in bustine da 500 mg e da 125 mg; sciroppo con bicchierino dose; gocce pediatriche uso orale; microsoppo 125 mg; soppo 250 mg; soppo 500 mg; soppo 1.000 mg.

Dose tossica: superiore e 10-20 g.

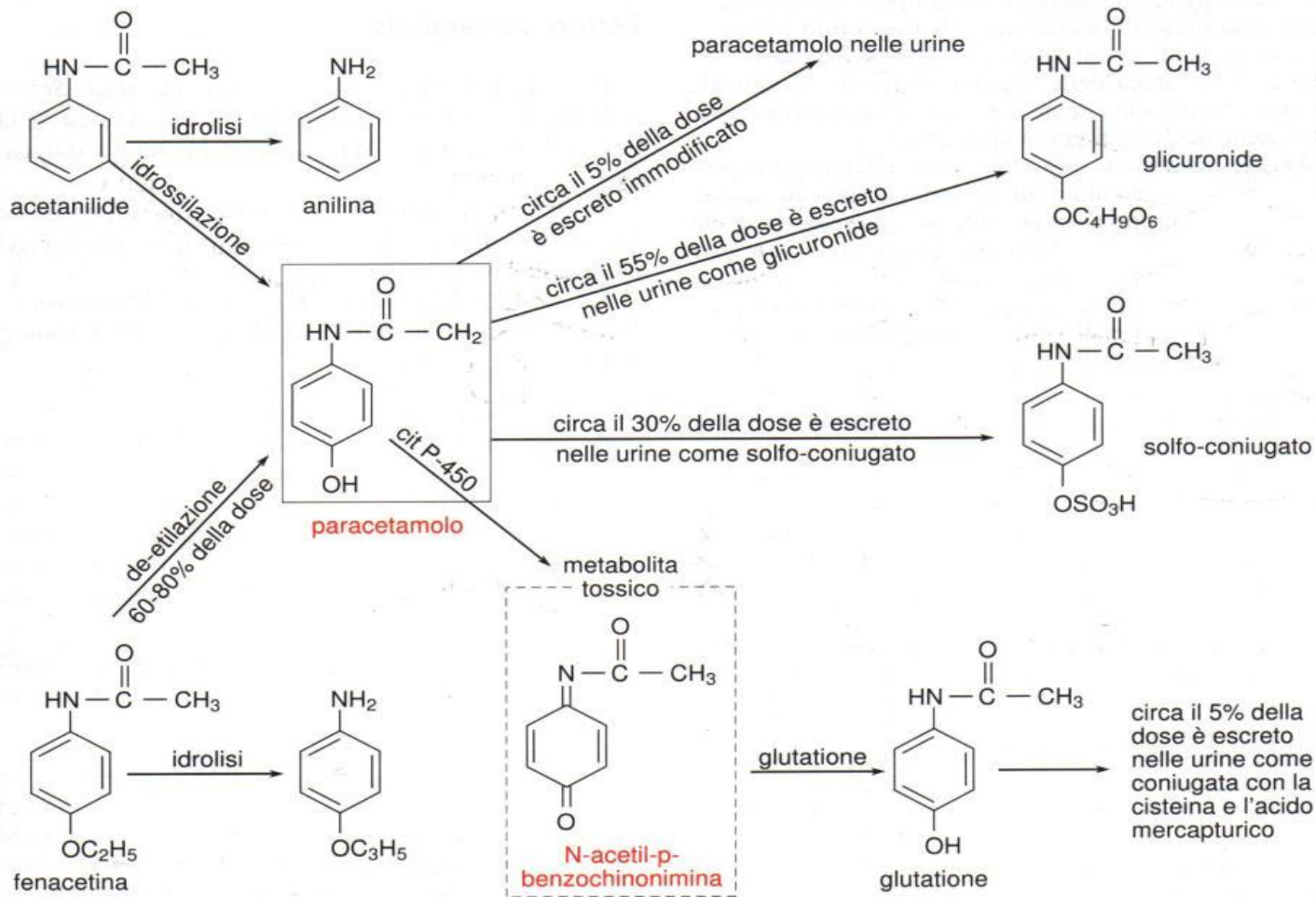


Fig. 31.4. Detossificazione del paracetamolo. L'azione epatotossica del paracetamolo (che può anche derivare da de-etilazione della fenacetina) è legata alla sua attivazione a radicale libero da parte delle monoossigenasi epatiche. Alle dosi terapeutiche, il paracetamolo è prevalentemente metabolizzato dagli enzimi della fase II in glicuronide o in solfato; solo una piccola parte è metabolizzata dagli enzimi della fase I in un composto intermedio (acetil-benzochinonimina) avente le caratteristiche di radicale libero e prontamente neutralizzato dal glutatone.

Fattori che influenzano la Tossicità

4. Specie.

Differenze di tossicità tra specie diverse sono spesso attribuibili a fattori metabolici, anatomici o fisiologici (i ratti non vomitano, l'uomo ed il cane sì!).

→ TOSSICITA' SELETTIVA (insetticidi, antibiotici, ...).

5. Età.

Alcune sostanze possono essere più tossiche nel neonato e nell'anziano rispetto ad un giovane adulto → differenze farmacocinetiche (ad es., il parathion è più tossico e le nitrosamine sono maggiormente carcinogeniche per gli animali giovani).

6. Sesso.

I ratti maschi sono 10 volte più sensibili delle femmine all'epatotossicità da DDT, ma 2 volte meno sensibili al parathion. Alcune forme di cardiotoxicità da farmaci anche sono più frequenti nelle femmine.

2) La specie

La risposta tossicologica è dipendente dalla specie

Le differenze possono essere imputate, nell'ambito della stessa specie, a :

a) Motivi farmacometabolici: variazione dell'efficienza dell'eliminazione, del legame con le proteine plasmatiche o tissutali

b) Motivi farmacodinamici: tipi di recettori espressi, diversa sensibilità dell'organo bersaglio (narcosi da esobarbitale nel topo e nel cane)

3) Il sesso:

La risposta tossicologica è influenzata dal sesso perché gli enzimi che metabolizzano i farmaci e gli xenobiotici sono sotto controllo degli **ormoni sessuali**

a) Tossicità della **morfina**

ratto ♂: tossicità 10 volte più bassa rispetto al ratto ♀ perché gli enzimi microsomiali epatici nel maschio inattivano la morfina più rapidamente che nelle femmine

L'estradiolo → aumenta la tossicità della morfina nei ratti ♂
riducendo l'attività enzimatica

Il testosterone → diminuisce la tossicità della morfina nei ratti ♀
aumentando l'attività enzimatica

b) La tossicità della **stricnina**: c'è una maggiore tossicità nel ratto ♀ perché il metabolismo epatico è più lento rispetto a quello del ratto ♂

c) La tossicità del **DMP** (dietyl-metil-fosforotioato) che è un insetticida organo fosforico, è 10 volte più tossico nel ratto ♀

Il DMP non è attivo come tale, ma solo dopo ossidazione da parte degli enzimi microsomiali epatici.

Nell'uomo la differenza tra maschio e femmina riguardo agli insulti tossici sembra essere di minore importanza rispetto ad altre specie animali.

Medicina di genere

- A differenza del termine “sesso” che sottolinea solo la caratterizzazione biologica dell’individuo, il termine “genere” (gender) infatti intende le categorie “uomo” e “donna”, non solo in base a differenze biologiche, ma anche secondo fattori ambientali, sociali e culturali.

Il problema della medicina di genere nasce dal fatto che gli studi di nuovi farmaci, di nuove terapie e dell’eziologia e dell’andamento delle malattie sono sempre stati condotti considerando come fruitori i maschi. Di conseguenza le cure mediche rivolte alle donne sono compromesse da un vizio di fondo: i metodi utilizzati nelle sperimentazioni cliniche e nelle ricerche farmacologiche e la successiva analisi dei dati risentono di una prospettiva maschile che sottovaluta le peculiarità femminili.

Medicina di genere

- La prima volta in cui in medicina si menzionò la “questione femminile” fu nel **1991** quando Bernardine Healy, direttrice dell’Istituto Nazionale di Salute Pubblica, sulla rivista *New England Journal of Medicine* parlò di “**Yentl Syndrome**” a proposito del comportamento discriminante dei cardiologi nei confronti della donna. Bisognò attendere però più di dieci anni perché fosse avviata una sperimentazione riservata alle donne, **esattamente fino al 2002 quando, presso la Columbia University di New York è stato istituito il primo corso di medicina di genere, "A new approach to health care based on insights into biological differences between women and men"**, per lo studio di tutte quelle patologie che riguardano entrambi i sessi.

Di recente inoltre ci si è accorti di significative differenze nell’insorgenza, nello sviluppo, nell’andamento e nella prognosi delle malattie. **Gli organi e gli apparati che sembrano presentare più differenze di genere sono il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso e quello immunitario.** Per esempio la malattia cardiovascolare, considerata da sempre una malattia più frequente nell’uomo, è il killer numero uno per la donna tra i 44 e i 59 anni. Esiste però ancora un pregiudizio di genere che riguarda l’approccio ai problemi cardiovascolari delle donne.

Medicina di genere

- **La conoscenza delle differenze di genere favorisce infatti una maggiore appropriatezza della terapia e ed una maggiore tutela della salute per entrambi i generi.**

Bisogna convincersi che la medicina di genere é imprescindibile sia nella ricerca, che nella clinica medica, innanzitutto perché le donne si ammalano di più. Le donne vivono più a lungo, ma si ammalano di più ed usano di più i servizi sanitari. Secondo i dati del ministero della salute il 6% delle donne soffre di disabilità (vista, udito, movimento) contro il 3% degli uomini, il 9% soffre di osteoporosi contro l'1% degli uomini, di depressione il 7.4% contro il 3% degli uomini. Ci sono poi malattie autoimmuni che colpiscono prevalentemente il sesso femminile, come ad esempio l' artrite reumatoide e questo dimostra che ci sono differenze tra il sistema immunitario maschile e femminile.

- Le malattie per le quali le donne presentano una maggiore prevalenza rispetto agli uomini sono: le allergie (+ 8%), il diabete (+ 9%), la cataratta (+ 80%), l'ipertensione arteriosa (+ 30%), alcune malattie cardiache (+ 5%), tiroide (+ 500%), artrosi e artrite (+ 49%), osteoporosi (+ 736%), calcolosi (+ 31%), cefalea ed emicrania (+ 123%), depressione e ansietà (+ 138%), alzheimer (+ 100%).



Farmaci di genere

“Il paradosso donna”:

-Le donne hanno una più alta aspettativa di vita se comparate all'uomo. Un'aspettativa più lunga di vita non implica una migliore qualità della stessa; infatti, le donne affrontano un maggior carico di malattie, e per questo motivo sono le principali utilizzatrici di farmaci.



Promuovere la farmacologia di genere.



Farmaci di genere

In genere per gli studi clinici di nuovi **Farmaci** farmaci vengono reclutati soggetti adulti di sesso maschile. Le donne in età fertile e le donne in gravidanza sono state sistematicamente escluse dagli studi clinici :

- a) per non esporre a rischi di tossicità donne potenzialmente fertili,
- b) timore di apportare danni a tessuti fetali,
- c) eventuali interferenze indotte dalle variazioni ormonali fisiologiche femminili sull'effetto dei farmaci;
- d) difficoltà nel reclutare e nel mantenere donne nelle sperimentazioni;



Farmaci di genere

La prima descrizione di una differenza di genere in campo farmacologico risale al 1932, quando Nicholas e Barrow evidenziarono che la dose ipnoinducente di barbiturici, nelle ratte femmine, era inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi.

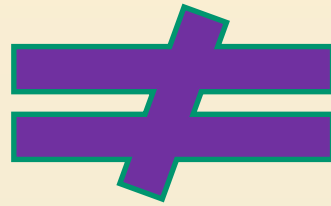
Questa importante osservazione non ha suscitato l'attenzione che meritava, e per molti anni si è assistito alla rimozione della variabile sesso/genere in campo preclinico e clinico.

Ciò ha prodotto una terapia farmacologica basata principalmente sul corpo maschile. E questo è paradossale, in quanto i farmaci risultano meno studiati nel genere che più li usa: **le donne**.

Inoltre, le reazioni avverse sono più frequenti e più gravi nel sesso femminile.



Farmaci di genere



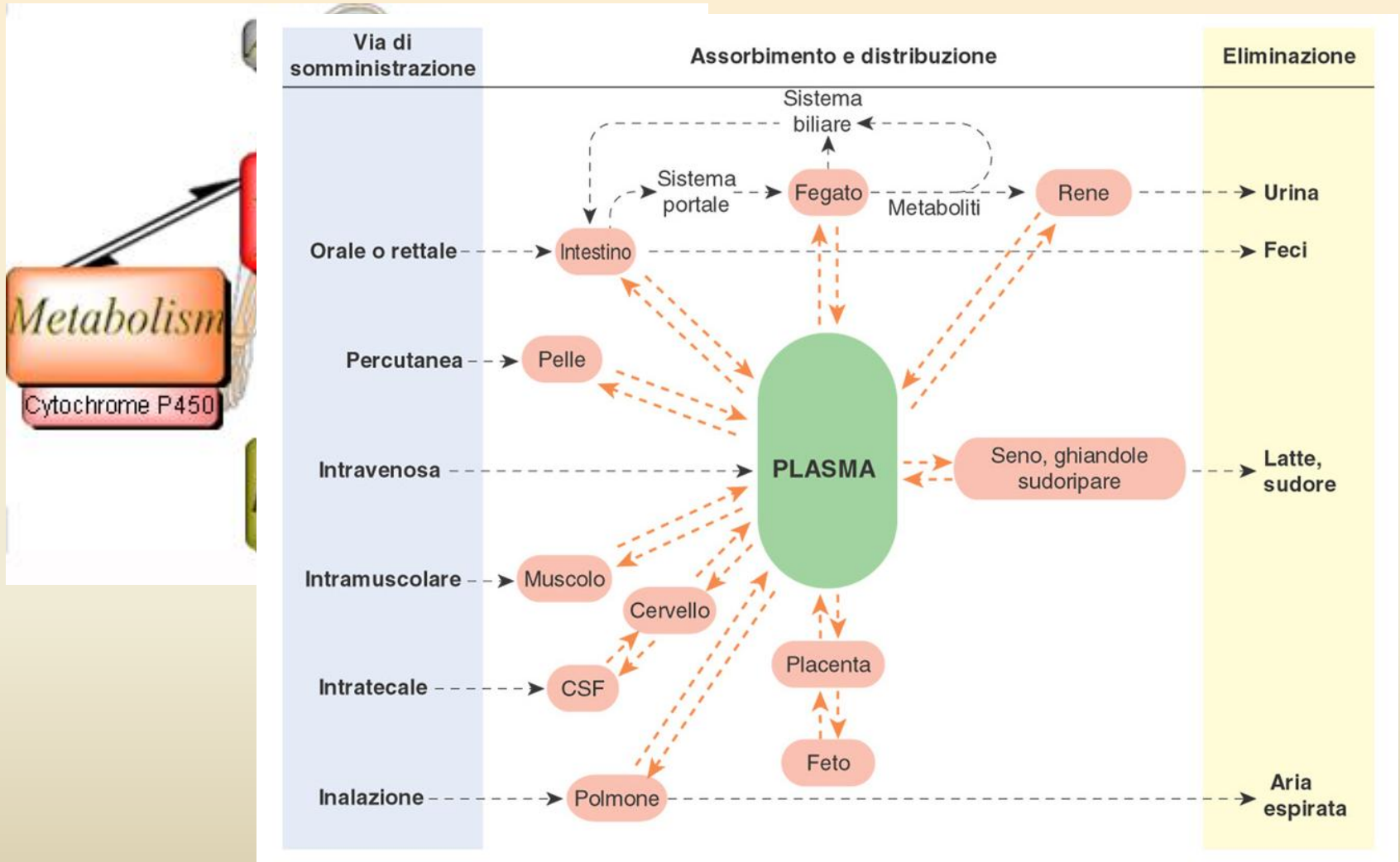
Uomo è donna sono tra loro diversi non solo per questioni di corporatura, ma anche per fattori fisiologici, ormonali, ambientali ecc.

La donna è inoltre fisiologicamente molto diversa a seconda della ciclicità della vita riproduttiva.

Le differenze fra uomo e donna sono di tipo **FARMACOCINETICO e/o FARMACODINAMICO**



FARMACOCINETICA?





Differenze farmacocinetiche

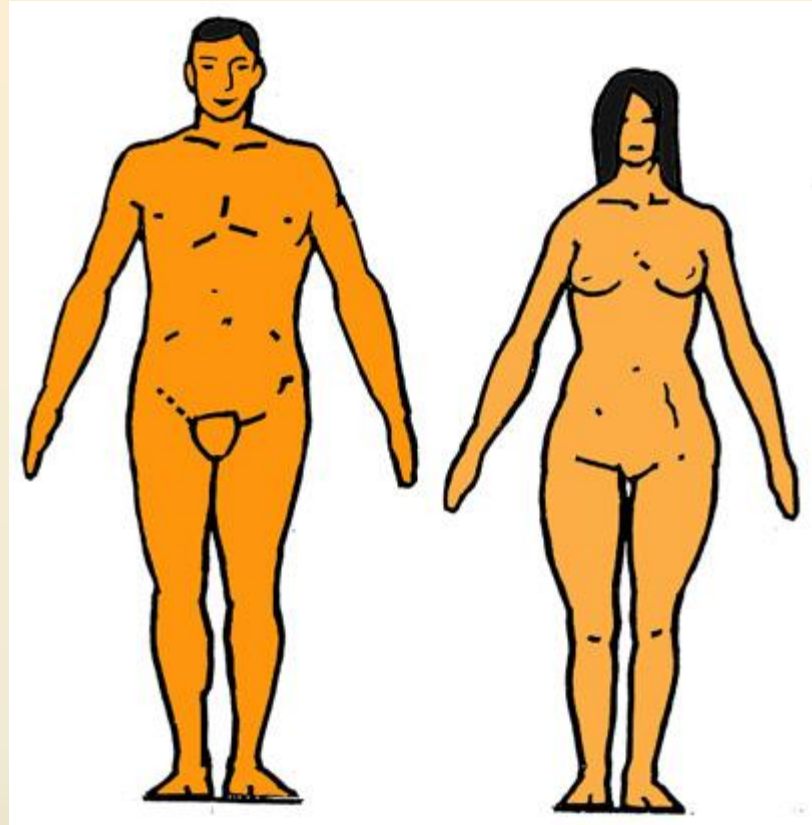


| Parametro farmacocinetico | Differenze |
|---|---|
| Biodisponibilità per via orale | Maggiore nelle donne e dipende anche dalla fase del ciclo mestruale. E' aumentata in gravidanza Anche 20% superiore all'uomo |
| Volume di distribuzione | Farmaci liposolubili + nella donna Farmaci idrosolubili + nell'uomo |
| Legame alle proteine plasmatiche | Maggiore nell'uomo |
| Metabolismo | Alcool deidrogenasi stomaco (alcool) CYP3A4 e CYP3A5 + 20-50% nella donna (dipende da estrogeni) (tantissimi farmaci) Glucuronazione + nell'uomo (paracetamolo) Tiopurina metil transferasi + nell'uomo (6-mercaptopurina) N-acetiltransferasi + nell'uomo (caffaina) Catecol-O-metil transferasi + nell'uomo (25%) (L-dopa) |
| Eliminazione | Filtrazione glomerulare + nell'uomo |

Differenze farmacocinetiche (distribuzione)



- grasso
+ acqua

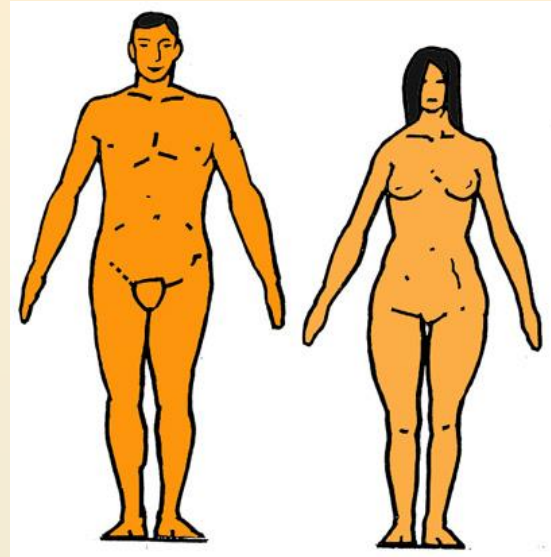


+ grasso
- acqua

La figura femminile ha meno muscolo e più grasso, che si deposita soprattutto su natiche, ventre, seno e nella parte interna delle cosce (25%). Tale differenza aumenta con l'età (F: 33%-46%, M: 18%-36%). La donna ha anche un minor contenuto d'acqua rispetto al maschio.



Differenze farmacocinetiche (distribuzione)



Queste differenze fanno sì che nelle donne i farmaci **lipofili** (barbiturici, anestetici, ecc) tendono ad accumularsi nel tessuto adiposo per poi essere rilasciati successivamente



il farmaco rimane più a lungo nella donna (rischio di tossicità: reazioni avverse)



Differenze farmacocinetiche (metabolismo)

Alcool e tossicità?

Nella donna, giovane e che fa uso di contraccettivi, il rischio relativo legato all'abuso di alcool è pericolosamente elevato.

Rispetto agli uomini, le donne sviluppano cirrosi ed epatite dopo un periodo più breve di eccesso nel bere e con quantità giornaliere minori di alcool. In proporzione muoiono di cirrosi più donne che uomini.

Anche il rischio di cancro è aumentato nella donna alcolista e, in particolare, sembra esserci un aumentato rischio di cancro del seno.

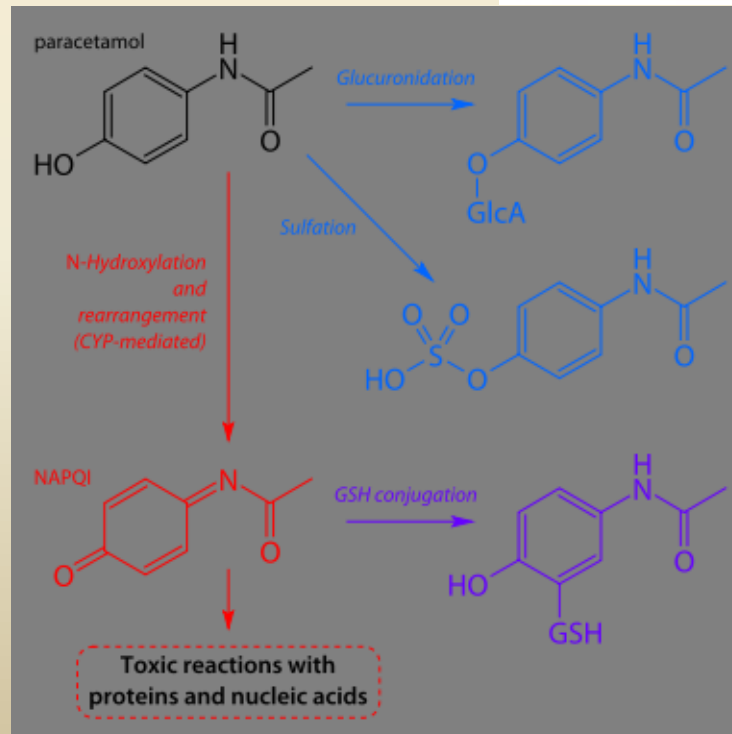
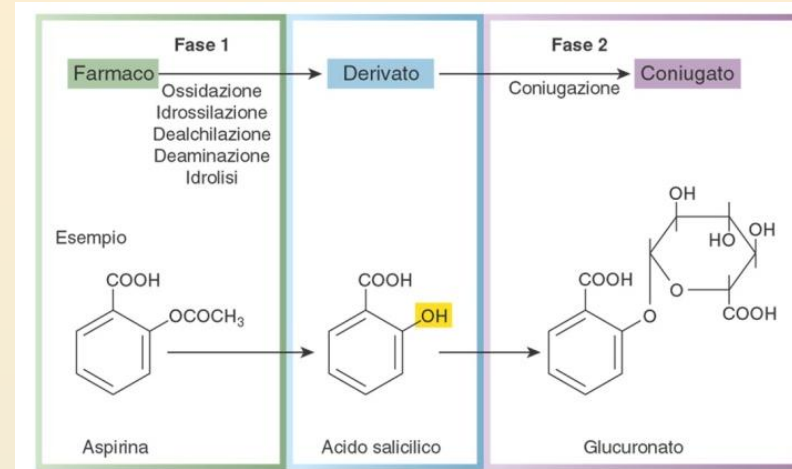


Differenze nella massa corporea e nel contenuto di fluidi, un effetto sinergico alcool-estrogeni, minore attività dell'alcol-deidrogenasi, soprattutto a livello gastrico.



Differenze farmacocinetiche (metabolismo)

Glucuronazione





Differenze farmacocinetiche (metabolismo)

Ormoni

Il metabolismo sembra essere modulato dagli estrogeni e dai progestinici (CYP3A4, 50% dei farmaci). (cronofarmacologia)


Bisogna considerare che una grande percentuale (valutabile intorno al 30%) di donne in età fertile assume, per periodi più o meno lunghi, anticoncezionali orali a base di estrogeni e progestinici; e che la loro assunzione può modificare il metabolismo di molti farmaci.

Quindi, il trattamento con gli anticoncezionali orali può indurre variazioni della risposta farmacologica, essendo provato che l'assunzione contemporanea di altri farmaci può modificare il metabolismo degli anticoncezionali con tutte le conseguenze del caso.



Differenze farmacocinetiche (metabolismo)

Induzione e inibizione

Infine bisogna considerare che molti medicinali agiscono sul metabolismo aumentandolo (induzione) o diminuendolo (inibizione) e pertanto bisogna stare attenti alle associazioni di più farmaci.  Induzione è genere dipendente (es. fumo).

Aspetto che riguarda anche i nutrienti, i supplementi ed i prodotti erboristici.

Le donne siano le più grandi consumatrici di farmaci, rimedi botanici, supplementi ecc.



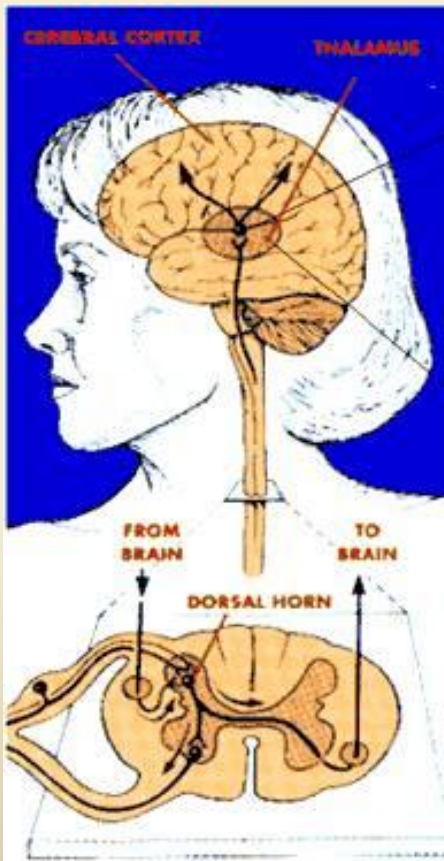
Differenze farmacodinamiche



FARMACODINAMICA

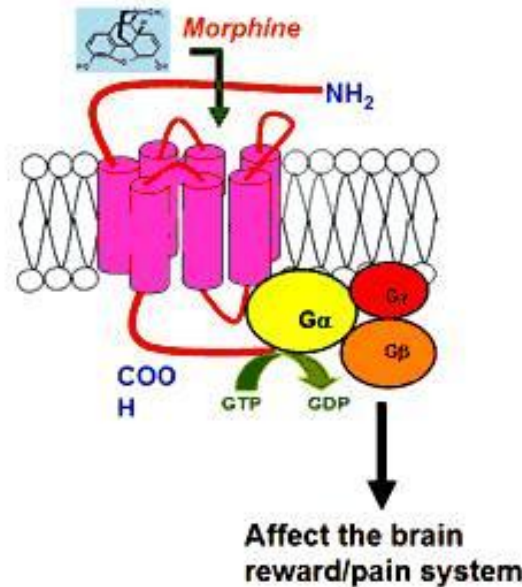
?

Meccanismo d'azione



Mu Opioid Receptor:

located on the membrane of neuronal cells



Studi dimostrano che gli analgesici oppioidi sono più potenti sulla donna che sull'uomo.

Es. nel dolore post-operatorio ai maschi si danno dosi di morfina 2,4 volte maggiori.

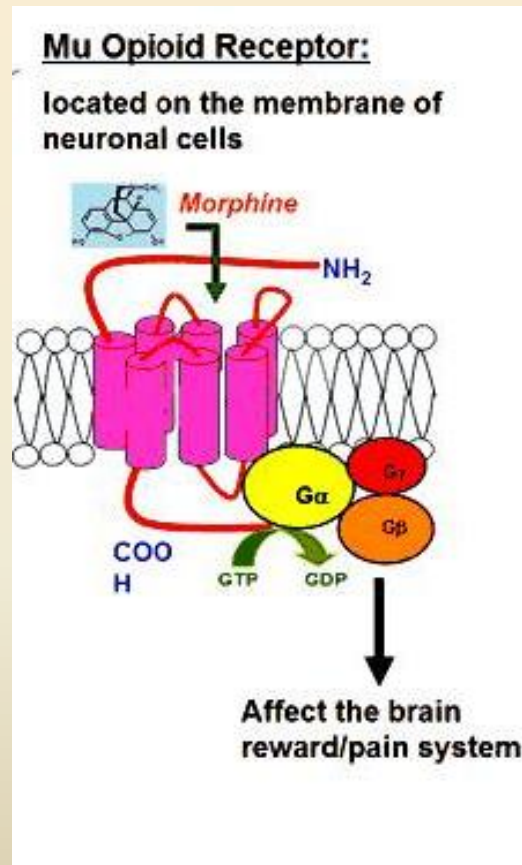
La donna è però più sensibile all'effetto tossico della morfina (es. depressione respiratoria)



Differenze morfina



PERCHE' ?



Nelle femmine (specie diverse) si ha:

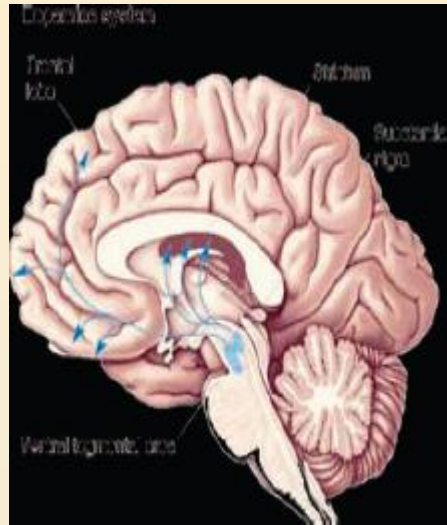
- una maggiore concentrazione di recettori per gli oppioidi
- recettori hanno più affinità per gli oppioidi (rispondono ad una dose più bassa)

Inoltre:

I recettori sono condizionati dal ciclo mestruale (endorfine e dolore)



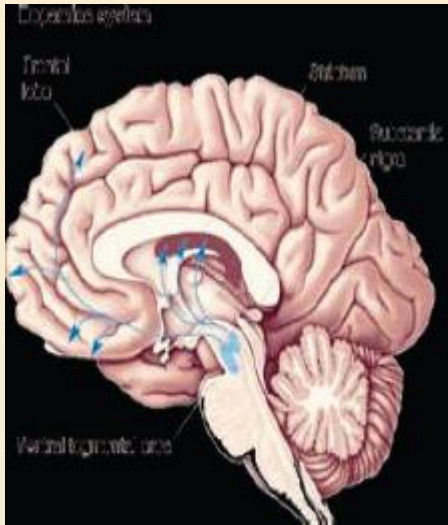
Differenze farmacodinamiche



Morfologicamente diversi, i cervelli di uomo e donna si differenziano anche a livello comportamentale e nell'incidenza delle malattie. L'emisfero di destra, che funziona per conoscenze intuitive ed emozionali è tipicamente femminile, quello di sinistra, *digitalico*, che sovrintende alla conoscenza razionale del mondo, è maschile.



Differenze farmacodinamiche



Sono riportate differenze di genere in riferimento a:

- piano anatomico;
- versante biochimico;
- assetto recettoriale e ormonale.

Nelle donne vi sono aree del cervello che hanno maggiore spessore, soprattutto le parti che collegano i due emisferi e quelle implicate nelle funzioni riproduttive



Differenze farmacodinamiche



Un'importante differenza riscontrata tra il cervello maschile e quello femminile riguarda la sintesi, il rilascio, il metabolismo di una sostanza chimica del cervello, la serotonina, principale della regolazione del “tono” dell'umore, tanto che questa è denominata "**genere-specifica**".

La quantità di serotonina è di circa il 52% superiore negli **uomini** rispetto alle **donne**.

Il cervello femminile è bersaglio degli ormoni e, dalla pubertà alla menopausa, risente dei cambiamenti ormonali; gli estrogeni hanno un'azione neuroprotettiva e neurotrofica.

4) L'età

La cinetica dei farmaci e degli xenobiotici è diversa nelle varie età della vita

Le differenze possono essere a carico di qualunque fase della cinetica

a) Età neonatale

b) Età senile

a) Età neonatale:

L'assorbimento dei farmaci e degli xenobiotici è funzione del pH gastrico e del tempo di svuotamento dello stomaco.

Poiché i valori di acidità gastrica dell'adulto si raggiungono solo a tre anni, i farmaci e le sostanze xenobiotiche con pK_a acido o alcalino sono assorbiti diversamente nel neonato rispetto all'adulto.

Il trasporto in circolo di farmaci e xenobiotici del neonato è caratterizzato da:

1) una differenza qualitativa nell'albumina fetale che è meno capace di legare farmaci e xenobiotici

2) dalla presenza di sostanze che competono con i farmaci e gli xenobiotici verso i punti leganti dell'albumina

3) un pH ematico più acido di quello dell'adulto

Da tutto ciò deriva che:

a) nel neonato la percentuale di farmaco o xenobiotico legata all'albumina è minore rispetto all'adulto.

b) è maggiore la **quota libera** del farmaco o dello xenobiotico che può produrre effetti tossicologici più intensi nel neonato

Nell'uomo, a differenza delle comuni specie animali, il corredo enzimatico è ben rappresentato anche nel neonato che possiede una buona capacità inattivante

Unica eccezione la reazione di coniugazione con acido glicuronico che è molto scarsa nel neonato.

Età Neonato

- Sistemi enzimatici responsabili delle normali conversioni metaboliche e delle biotrasformazioni sono immaturi: es. glucuronazione

Esempi:

- Bilirubina o farmaci come lesobarbitale: poco o niente metabolizzati

Cloranfenicolo: emivita 24 ore nel bambino ripetuto 3-4 ore nell'adulto

ZIDOVIDINA (antivirale per HIV): maggiore emivita

- Maturazione veloce: dopo 1-8 settimane simili all'adulto; massima capacità entro l'anno.

- Diffusione passiva aumentata a causa dell'immaturità delle barriere anatomiche

- Sistema enzimatico del Citocromo P450 varia con l'età: diversi isoenzimi che a volte sono maggiori nel feto.

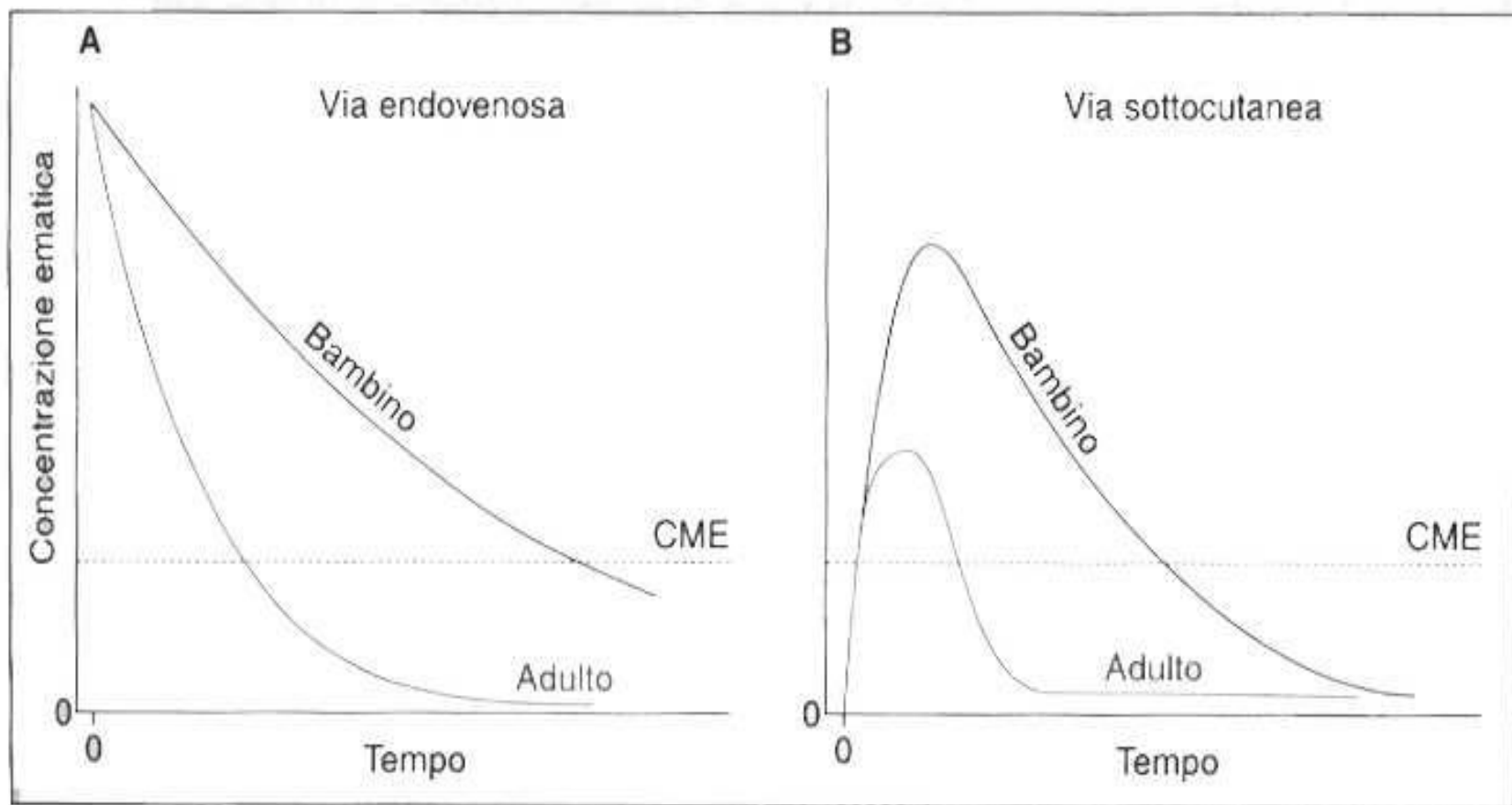


Fig. 11-1. *Effetto dell'età sulla concentrazione ematica massima e sulla durata d'azione di un farmaco. (A) Il farmaco è somministrato per via endovenosa ad un adulto e ad un bambino di tre mesi in dosi equivalenti (mg di farmaco / kg di peso corporeo). (B) Il farmaco è somministrato per via sottocutanea ad un adulto e ad un bambino di tre mesi in dosi equivalenti (mg di farmaco / kg di peso corporeo). CME = concentrazione massima efficace nel sangue.*

b) Età senile:

Si verifica un maggior rischio di tossicità in relazione:

- 1) Alla ridotta capacità di escrezione**
- 2) Alla minore capacità di metabolizzare le sostanze xenobiotiche da parte del fegato**

Infatti l'emivita di molti farmaci di comune impiego (benzodiazepine, antibiotici aminoglicosidi, digossina, etc.) è significativamente umentata nell'anziano rispetto all'adulto aumentando il rischio di intossicazione.

5) Le condizioni patologiche

Il digiuno, cioè uno stato di nutrizione non adeguato, è in grado di ridurre la capacità di detossificazione dell'organismo

Patologie che compromettono la funzionalità epatica o renale modificano la risposta tossicologica riducendo la detossificazione epatica e ritardando l'escrezione renale

La ridotta filtrazione glomerulare aumenta la vita media plasmatica di molti antibiotici  grave tossicità

6) L'attività degli enzimi microsomiali epatici

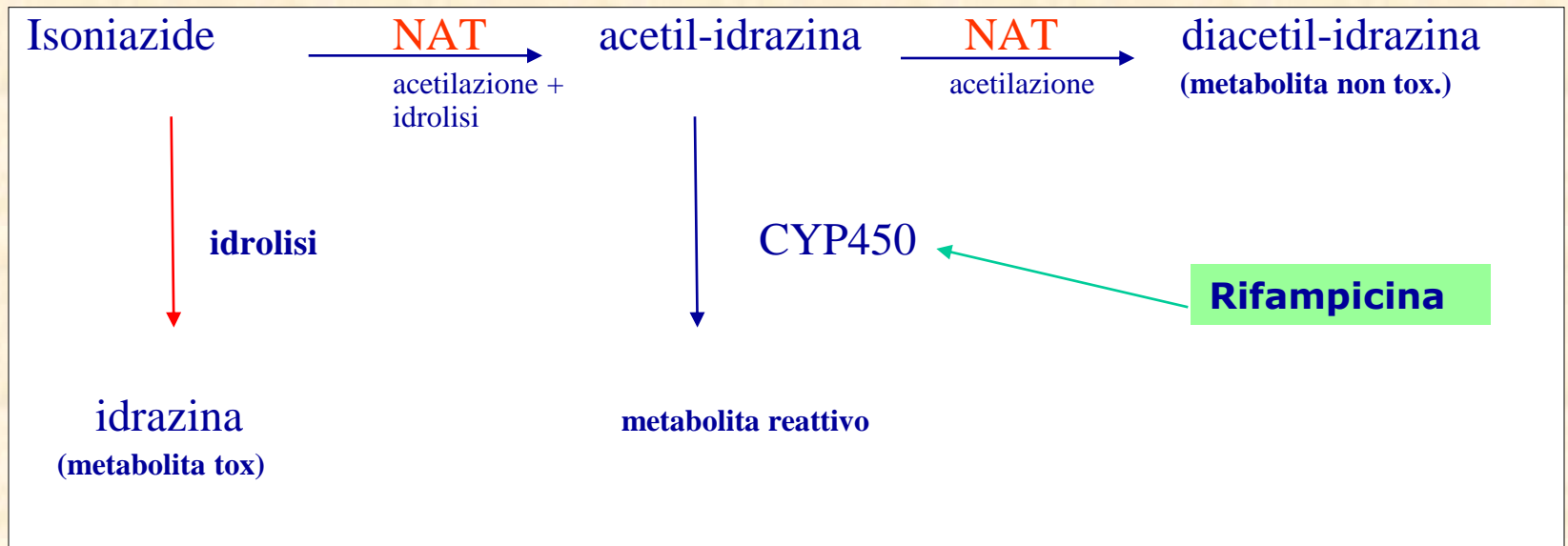
L'induzione (aumento della sintesi enzimatica) degli enzimi microsomiali epatici da parte dei farmaci (fenobarbitale, etc.), **diminuisce** la tossicità delle sostanze che vengono inattivate mediante **ossidazione** oppure **aumenta** la tossicità di quelle che vengono attivate mediante **ossidazione**.

L'importanza degli enzimi microsomiali epatici sulla tossicità di xenobiotici e farmaci si può verificare analizzando gli effetti collaterali dell'**isoniazide** e del **paracetamolo**.

L'epatopatia da isoniazide riconosce 2 momenti patogenetici:

1) **l'acetilazione** dell'isoniazide con formazione di **acetilisoniazide**  **acetilidralazina**

2) **l'ossidazione** dell'**acetilidralazina** sotto controllo degli enzimi microsomiali epatici



NAT: N-acetiltransferasi, Si conoscono due tipi: NAT1 (espressa ovunque) e NAT2 (espressa nel fegato). Ci sono 27 polimorfismi.

Idrazina: metabolita tossico perché molto reattivo e determina danni su proteine cellulari con rigonfiamento membrana rottura e morte cellulare.

ISONIAZIDE: disfunzioni epatiche nel 10-20% dei pazienti, epatiti nel 1%

In acetilatori lenti possibilità di danni da idrazina, pericolo più alto se associa Rifampicina (perché induttore)

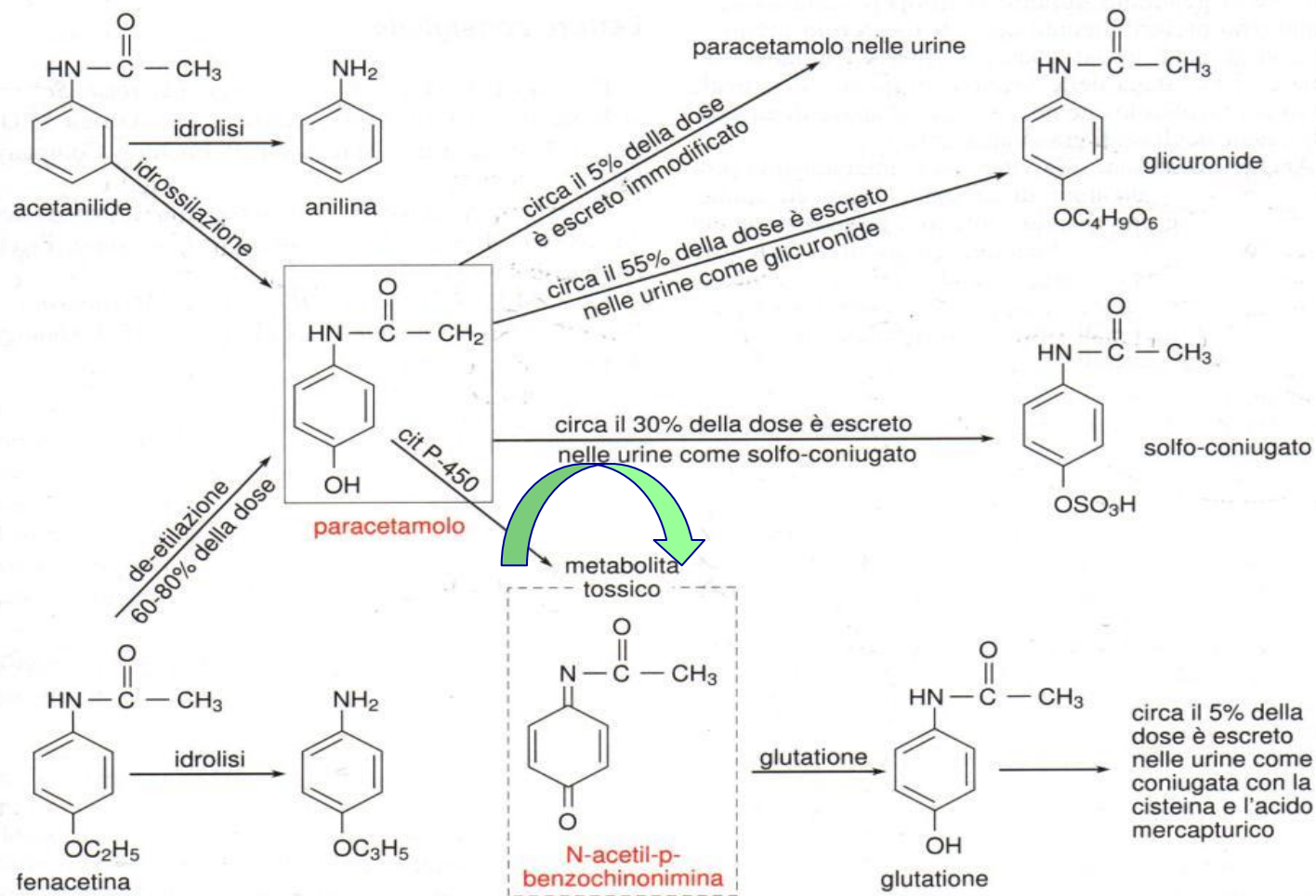


Fig. 31.4. Detossificazione del paracetamolo. L'azione epatotossica del paracetamolo (che può anche derivare da de-etilazione della fenacetina) è legata alla sua attivazione a radicale libero da parte delle monoossigenasi epatiche. Alle dosi terapeutiche, il paracetamolo è prevalentemente metabolizzato dagli enzimi della fase II in glicuronide o in solfato; solo una piccola parte è metabolizzata dagli enzimi della fase I in un composto intermedio (acetil-benzochinonimina) avente le caratteristiche di radicale libero e prontamente neutralizzato dal glutatione.

Interazione tra rifampicina e metadone

Nei tossicodipendenti affetti da tubercolosi, in trattamento con metadone, la rifampicina evoca il quadro clinico della sindrome d'astinenza da oppioidi

Infatti si verifica un aumentato metabolismo del metadone dovuto all'induzione degli enzimi microsomiali epatici ad opera della rifampicina

Tab. 31.3. Le variazioni della risposta tossicologica.

| | Sostanza | Meccanismo delle variazioni della risposta |
|---------------------------------------|--|---|
| Fattori relativi al farmaco | | |
| Tossicocinetica | Paraquat | Accumulo differenziale nel polmone |
| Meccanismi recettoriali | Benzodiazepine, barbiturici, alcool etilico, nicotina, oppioidi, insetticidi | Stato dei recettori |
| Meccanismi non recettoriali | Metalli pesanti | Glutazione ed altri gruppi tiolici |
| Produzione di radicali liberi | Xenobiotici attivati a radicali liberi | Stato degli enzimi ossidativi |
| Fattori relativi all'individuo | | |
| Genetici | Succinilcolina | Attività delle pseudocolinesterasi |
| | Isoniazide | Attività delle acetiltransferasi |
| | Difenilidantoina | Attività delle idrossilasi |
| Specie | Esobarbitale | Metabolismo e recettori |
| Sesso | Morfina, stricnina, DMP | Metabolismo sesso-dipendente |
| Età | Ogni sostanza estranea | Differenze tossicocinetiche |
| Condizioni fisiopatologiche | Ogni sostanza | Malattie epatiche e renali; induzione degli enzimi microsomiali |

Interazioni tossicologiche

- L'uomo è esposto a diversi agenti chimici simultaneamente, sia per scopi terapeutici (pazienti ospedalizzati ricevono mediamente 6 farmaci), che per esposizioni ambientali (l'acqua che beviamo può contenere piccole quantità di pesticidi, metalli pesanti, solventi, ...).
- La tossicità di un agente chimico viene studiata in animali esposti a questa sostanza da sola. Tuttavia, in molti casi la tossicità di una sostanza può essere alterata dalla presenza di altre → interazione.

4 tipi di interazione



| | |
|---------------------|--|
| additivity | a combination of two or more chemicals is the sum of the expected individual responses |
| antagonism | exposure to one chemical results in a reduction in the effect of the other chemical |
| potentiation | exposure to one chemical results in the other chemical producing an effect greater than if given alone |
| synergism | exposure to one chemical causes a dramatic increase in the effect of another chemical |

Interazioni tossicologiche

| Type of Interaction | Toxic Effect Chemical A | Toxic Effect Chemical B | Combined Effect Chemicals A+B |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Additivity | 20 % | 30 % | 50 % |
| Antagonism | 20 % | 30 % | 5 % |
| Potentiation | 0 % | 20 % | 50 % |
| Synergism | 5 % | 10 % | 100 % |

Meccanismi d'interazione

- Reazioni chimiche tra sostanze
- Modificazioni farmacocinetiche (ADME)
- Interazioni farmacodinamiche (a livello recettoriale)
- Modifiche di risposte fisiologiche

Additività

E' la forma più comune d'interazione

→ alcool ed antistaminici ed effetti psicodeprimenti

→ insetticidi clorinati e solventi alogenati ed epatotossicità

Antagonismo (o antidotismo)

Meccanismi di antagonismo

| | |
|---------------------------------|---|
| physiological antagonism | a severe drop in blood pressure resulting from a barbiturate overdose can be reversed by administration of a vasopressor to increase blood pressure |
| chemical antagonism | mercury toxicity can be reduced by chelating (<i>binding</i>) the mercury ions with dimercaprol |
| disposition antagonism | swallowed poison is absorbed by introducing charcoal into the stomach |
| receptor antagonism | carbon monoxide poisoning is treated with oxygen which displaces the carbon monoxide from hemoglobin receptors |

Potenziamento

Si verifica quando una sostanza che non ha una tossicità specifica potenzia la tossicità di un'altra sostanza.

- **anticoagulanti/antinfiammatori ed emorragie**
- **Tetracloruro di carbonio/isopropanolo ed epatotossicità**

Sinergismo

Consiste nel marcato aumento di tossicità indotta dall'associazione tra sostanze tossiche.

- **Fumo di sigaretta/radon e cancro polmonare**
- **Fumo di sigaretta/asbesto e cancro polmonare**
- **Tetracloruro di carbonio/alcool etilico ed epatotossicità**

Diversi tipi di interazioni possono verificarsi per la stessa combinazione di tossici a diversi SITI BERSAGLIO.

- **insetticidi clorinati/solventi alogenati ed epatotossicità: additività**
- **insetticidi clorinati/solventi alogenati ed effetti psicostimolanti: antagonismo**

Interazione tra farmaci



Due o più farmaci somministrati contemporaneamente possono esercitare i loro effetti in modo indipendente o possono interagire. L'interazione può portare ad un potenziamento o ad un antagonismo degli effetti di un farmaco da parte di un altro o, occasionalmente, alla comparsa di effetti inattesi.

Quello delle interazioni tra farmaci è uno dei settori della medicina dove si manifesta più marcata la distanza tra l'evoluzione delle conoscenze teoriche (quelle prodotte in laboratorio o su volontari sani, il setting più comune per gli studi di interazione) e la possibilità di tradurre tali risultati in regole di pratica clinica, direttamente applicabili ai pazienti ed in particolare a quelli trattati con politerapie, come i pazienti anziani. Tale assenza di informazioni, direttamente trasferibili nel contesto clinico di tutti i giorni, costringe il medico ad un approccio empirico, molto più legato al proprio "buon senso" o alla propria esperienza diretta che non guidato da evidenze scientifiche.

La cronaca ha poi recentemente riportato con grande clamore all'attenzione dell'opinione pubblica ripetuti casi di interazioni tra farmaci con esiti sfavorevoli tali da indurre gravi effetti collaterali, creando così nella popolazione profonda diffidenza verso i farmaci in generale. Sono invece spesso

sottovalutati gli effetti che possono derivare da interazioni tra farmaci e alimenti o quelli associati all'impiego indiscriminato di prodotti naturali. A questo proposito il farmacista viene a trovarsi in una posizione ideale per esercitare un prezioso ruolo di consigliere.

Per approfondire:

- Garattini S, Nobili A. Interazione tra farmaci. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Pavia, Selecta Medica 2003.
- Interazioni in: Guida all'uso dei farmaci 2. Ministero della Salute. Milano, Masson Spa 2003: 549-602. www.guidausofarmaci.it/pag21000.htm (ultimo accesso verificato il 27/04/2005).
- www.informazionisulfarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/Interazione?OpenForm (ultimo accesso verificato il 20/04/2005).
- www.arizonacert.org (ultimo accesso verificato il 20/04/2005).
- <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (ultimo accesso verificato il 20/04/2005).

TOSSICITA' D'ORGANO E TOSSICITA' SISTEMICA

**Gli effetti tossici sono spesso classificati sulla base del SITO
ove essi si verificano.**

**TOSSICITA' D'ORGANO: gli effetti tossici si verificano solo
ad un sito specifico**

- **Tossicità ematica e cardiovascolare**
- **Tossicità cutanea e oculare**
- **Epatotossicità**
- **Immunotossicità**
- **Nefrotossicità**
- **Neurotossicità**
- **Tossicità riproduttiva**
- **Tossicità respiratoria**
- **Genotossicità (cellule germinali) o mutagenesi**

**TOSSICITA' SISTEMICA: gli effetti tossici si verificano in siti
multipli**

TIPI DI TOSSICITA' SISTEMICA

Tossicità Acuta. Si verifica quasi subito (*ore/giorni*) dall'esposizione. Un'esposizione acuta è generalmente una singola dose o più dosi ripetute nell'arco di 24 ore. Spesso determina morte.

→ 5,000 morti nel 1989 in India per esposizione al metil-isotiocianato di derivazione industriale

→ Intossicazioni da monossido di carbonio dalle caldaie

→ Effetti non letali possono essere convulsioni ed irritazioni del tratto respiratorio superiore.

Tossicità subcronica. Dovuta ad esposizioni ripetute per alcune settimane o mesi. Interessa comunemente farmaci o contaminanti ambientali

→ Ingestione di anticoagulanti ed emorragie interne

→ Esposizioni professionali a piombo ed anemia

TIPI DI TOSSICITA' SISTEMICA

Tossicità Cronica. Rappresenta un danno cumulativo a specifici organi, e richiede da alcuni mesi a molti anni per essere riconoscibile. Danno subclinico → danno conclamato (*danno cumulativo*) → effetti cronici da malfunzionamento d'organo

→ **Cirrosi in etilisti cronici**

→ **Danni renali cronici in lavoratori esposti per anni al piombo**

→ **Bronchite cronica in fumatori**

→ **Fibrosi polmonare nei minatori (*black lung disease*)**

CARCINOGENESI

Carcinogenesi. E' un processo a multipli stadi di anormale crescita e differenziazione cellulare che puo' portare allo sviluppo di un tumore. Riconosce almeno due stadi: **INIZIAZIONE**, in cui una cellula normale va incontro a cambiamenti irreversibili, e la **PROMOZIONE**, in cui le cellule iniziate diventano cancerose. Le sostanze chimiche possono agire da iniziatori o promotori tumorali.

La trasformazione neoplastica iniziale deriva da **MUTAZIONI** in geni che controllano la normale crescita cellulare. **Oncogeni e geni oncosoppressori.**

Un tumore (neoplasia) e' una crescita incontrollata di cellule. I tumori benigni crescono al sito di origine; non invadono i tessuti adiacenti (non metastatizzano): sono generalmente trattabili. I tumori maligni invadono i tessuti adiacenti (metastatizzano); sono difficilmente trattabili e possono causare morte.

TOSSICITA' DELLO SVILUPPO

Si esprime come effetti tossici a carico dell'embrione o del feto in sviluppo. Può essere causata da esposizione a tossici dei genitori prima del concepimento o della madre durante la gravidanza. I tre tipi fondamentali sono:

| | |
|------------------------|--|
| Embryolethality | failure to conceive, spontaneous abortion or stillbirth |
| Embryotoxicity | growth retardation or delayed growth of specific organ systems |
| Teratogenicity | irreversible conditions that leave permanent birth defects in live offspring (<i>e.g. cleft palate, missing limbs</i>) |

Le sostanze tossiche durante lo sviluppo possono agire:

- 1. direttamente sulle cellule embrionali, causando morte o danni cellulari, e anomalie di sviluppo d'organo.**
- 2. inducendo mutazioni nelle cellule germinali parentali, trasmesse al gamete fertilizzato. Alcune cellule fertilizzate si sviluppano poi in embrioni anomali.**

GENOTOSSICITA'

Deriva dal danno al DNA e dalla conseguente alterata espressione genica (mutagenesi). L'alterazione genetica è definita mutazione e l'agente responsabile è un mutageno. Esistono tre tipi di alterazioni genetiche:

| | |
|--------------------------------|---|
| Gene mutation | change in DNA sequence within a gene |
| Chromosome aberration | changes in the chromosome structure |
| Aneuploidy / polyploidy | increase or decrease in number of chromosomes |

Se la mutazione si verifica in una cellula germinale, è ereditabile. Non vi sono effetti sulla persona esposta, ma sulle generazioni future. Se la mutazione insorge in una cellula somatica, può causare alterazioni della crescita cellulare (*tumori*) o morte cellulare (*teratogenesi*) nella persona esposta.

METODI DI STUDIO DELLA TOSSICITA'

La conoscenza degli effetti tossici deriva da tre tipi di studi:

- 1. Studi ed osservazioni su persone esposte (per motivi professionali o accidentali) a determinate sostanze**
- 2. Studi su animali**
- 3. Studi su cellule (*umane, animali, piante*)**

La gran parte delle sostanze (farmaci, additivi alimentari, pesticidi, composti dell'industria chimica) sono sottoposti a tests che ne documentino la sicurezza (safety testing) prima della commercializzazione

L'assenza di tali tests ha causato spesso disastri:

- Uso dell'arsenico per il trattamento della sifilide**
- Uso di un solvente (*l'etilen glicole*) usato per la preparazione dei chemioterapici (sulfanilamide)**
- Uso della talidomide (un antiemetico) e teratogenesi**

Il glicole etilenico è tossico per ingestione. I primi sintomi di intossicazione sono simili a quelli di un'ubriacatura da etanolo, confusione, difficoltà di parola, cattiva coordinazione dei movimenti; col tempo l'organismo metabolizza il glicole etilenico in acido ossalico che può provocare un blocco renale. Una dose di circa 30 millilitri può essere letale. I soggetti intossicati con glicole vengono trattati con etanolo che compete con l'enzima (alcol deidrogenasi, ADH) che trasforma il glicole in acido ossalico evitando la formazione di questa sostanza tossica. Casi di adulterazioni di prodotti con l'uso più o meno massiccio di glicole etilenico si sono più volte ripetute nella cronaca (vino, dentifrici, antigelo).

Glicole etilenico

- Sapore dolciastro
- Assorbimento rapido e completo dopo ingestione
- Eliminazione dei metaboliti attraverso le urine (**crystalluria di ossalato di calcio monoidrato**)
- Emivita plasmatica breve (3 – 5 h): scarsa possibilità di dosaggio plasmatico
- Effetti tossici:
 - Acidosi metabolica (acido glicolico)
 - SNC: atassia, depressione, coma (depressione centri bulbari)
 - Rene: necrosi tubulare per precipitazione di cristalli di calcio ossalato monoidrato + effetto citotossico diretto sulle cellule tubulari

Ethylene glycol metabolism

