

Valutazione del rischio chimico

CdL Magistrale Interateneo in
Scienze e Tecnologie per l'Ambiente e il Territorio
Università di Udine e Università di Trieste

CdL Magistrale in Chimica
Università di Trieste

Docente
Pierluigi Barbieri

SSD Chimica dell'ambiente e dei beni culturali, CHIM/12

Tossicologia – effetti riproduttivi e sullo sviluppo

Effetti tossici sullo sviluppo

Effetti teratogeni (talidomide) (primo trimestre di gravidanza)

Effetti sul sistema riproduttivo

Effetti mutageni (alterazione del DNA)

<http://alttox.org/mapp/toxicity-endpoints-tests/>

*Each **Toxicity Endpoints & Tests** section on AltTox describes the intended purpose of testing for that toxicity endpoint, animal tests used, regulatory requirements, non-animal alternative methods and their validation status, and emerging technologies that may lead to the replacement of the animal test methods. Links are provided for most endpoints to relevant New Perspectives essays, which are expert opinions on approaches for facilitating progress in developing, validating, and using non-animal methods for that toxicity endpoint.*

Acute Systemic Toxicity

Carcinogenicity

Dermal Penetration

Ecotoxicity

Endocrine Disruptors

Eye Irritation/Corrosion

Genotoxicity

Neurotoxicity

Organ Toxicity

Pharmacokinetics & Metabolism

Phototoxicity

Reproductive & Developmental Toxicity

Skin Irritation/Corrosion

Skin Sensitization

Mechanisms of toxicity - specificity

- **Tissue-specific mechanisms**

- hepatotoxicity; neurotoxicity; nephrotoxicity; haematotoxicity
- toxicity to reproduction organs;
- embryotoxicity, teratogenicity, immunotoxicity

- **Species-specific mechanisms**

- photosynthetic toxicity vs. teratogenicity
- endocrine disruption – invertebrates vs. vertebrates

- **Developmental stage-specific mechanisms**

- embryotoxicity: toxicity to cell differentiation processes

<http://www.oecdsatoolbox.org/Home/>

Human Health Hazards

- **Human health group 1** (carcinogenicity, developmental toxicity, endocrine activity, mutagenicity and genotoxicity, reproductive toxicity)
- **Human health group 2** (acute mammalian toxicity, systemic toxicity and organ effects, eye irritation, neurotoxicity, respiratory sensitization, skin irritation, skin sensitization)

Environmental Hazards

- Acute aquatic toxicity
- Chronic aquatic toxicity

Environmental Fate

- Bioaccumulation
- Persistence

Chemical/Physical Properties

- Flammability
- Reactivity

Studi sulla tossicità

Molti aspetti critici ci si riferisce spesso alla “**bibbia**” **gialla del WHO/OMS** “*Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals: Part I*”;

Indicazioni sono reperibili anche su “*Guidelines for testing chemicals*” dell’OECD/OCSE

Bada a:

- Proprietà chimiche

- vie d’esposizione

- Selezione e cura degli animali (dieta e condizioni di stabulazione)

- Acquisizione dei dati e presentazione e interpretazione dei risultati

- Good laboratory practices (US-FDA, USEPA, OECD, EC)*

Incertezze nei test su animali *UN International Program on Chemical Safety (1978)*

Aspetti generali

Test substance

Dose selection

Animal species

Test duration

Diet

Other environmental variables

Parameters studied

Electronic data processing

Presentation of results

Interpretation and evaluation of results

GLP

Requisiti del personale

Benessere degli animali

Dati umani

Incertezza e variabilità

International Program on Chemical Safety. 1978.
Principles and methods for evaluating the toxicity
of chemicals. Part I. World Health Organization,
Environmental Health Criteria 6.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc006.htm>

Test di tossicità acuta:

singola dose o dosi ripetute nelle 24 ore

Esiti rilevati entro 14 giorni dall'esposizione

Richiesto nel REACh (esposizione orale se non sono disponibili dati di e. inalatoria) per sostanze con produzione importazione maggiore di 1 tonnellata/anno; per più di 10 t/y serve test su ulteriore via d'esposizione. Si verifica in genere letalità

Test acuti locali

Irritazione e corrosione *richiesti nel REACh per sostanze con t/y >10*

“Irritant substances are non-corrosive substances which cause inflammation as evidenced by erythema and oedema of the skin and corneal opacity, iridal effects and conjunctival redness or swelling for the eye. Corrosive substances may destroy living tissues.”

In vivo su conigli / no dose-risposta, no LOEL

Sensibilizzazione *richiesto nel REACh per sostanze con t/y >1*

Skin sensitization (-> allergic contact dermatitis) is a common form of allergy. Following skin exposure, it develops in 2 phases: induction (sensitization) and elicitation. 1) a primary immune response is triggered following a reaction between the chemical allergen and skin protein. 2) if the sensitized individual comes in contact with the same chemical allergen again in a later stage, a more pronounced secondary response⁸ is induced

Test di tossicità acuta

Table 5.2. Acute toxicity tests

| | |
|----------------------|--|
| Conditions | chemical identification of substance, its purity and chemical characteristics |
| Route | oral, dermal, inhalatory |
| Experimental animals | rat, (mouse), rabbit, guinea pig, (dog) |
| Number of animals | 5 of each sex per group |
| Dose levels | control and at least 3 or more if necessary for calculating LD50 or LC50 ^a |
| Examinations | <ul style="list-style-type: none">- clinical examination for signs of toxicity or death- gross examination- histopathological examination if indicated |
| Results | the LD50 or LC50 value for each sex at 95% confidence interval |

^a If a dose of 2000 mg/kg_{g_{bw}} does not cause acute toxicity and compound-related mortality, a full study may not be necessary.

Table 5.4. Evaluation and interpretation of results of acute toxicity tests (fixed dose procedure)

| Dose | Results | Interpretation |
|--------------------------|---|--|
| 5 mg/kg _{bw} | less than 100% survival | compounds which are <i>very toxic</i> |
| | 100% survival; but evident toxicity | compounds which are <i>toxic</i> |
| | 100% survival; no evident toxicity | see results at 50 mg/kg |
| 50 mg/kg _{bw} | less than 100% survival | compounds which may be <i>toxic</i> or <i>very toxic</i> ; see results at 5 mg/kg |
| | 100% survival; but evident toxicity | compounds which are <i>harmful</i> |
| | 100% survival; no evident toxicity | see results at 500 mg/kg |
| 500 mg/kg _{bw} | less than 100% survival | compounds which may be <i>toxic</i> or <i>harmful</i> ; see results at 50 mg/kg |
| | 100% survival; but evident toxicity | compounds considered as having no significant acute toxicity |
| | 100% survival; no evident toxicity | see results at 2000 mg/kg |
| 2000 mg/kg _{bw} | less than 100% survival | see results at 500 mg/kg |
| | 100% survival; with or without evident toxicity | compounds which do not have significant acute toxicity |

Tossicità per dosi ripetute

Più che a dosi elevate a seguito di incidenti gli esseri umani possono essere esposti ripetutamente a basse dosi di contaminanti ambientali

Esempi di test con somministrazioni ripetute ad animali da esperimento sono la prova sub-acuta di 28 giorni, il test subcronico di 90 giorni e il test cronico per la durata di vita. Il requisito minimo di solito è la prova di 14 o 28 giorni con ratti.

In base al REACh, è richiesto uno studio di tossicità a dose ripetuta (almeno una prova di 28 giorni) per un livello annuale di produzione o di importazione di 10 tonnellate

Si ottengono informazioni su quelli che sono gli organi bersaglio, relazioni dose/risposta, NOAEL o BDC

Ratti e cani, usualmente giovani (più sensibili)

Table 5.5. Repeated dose studies (28 and 90 d)

| | |
|----------------------|--|
| Conditions | chemical identification of substance, its purity and chemical characteristics |
| Route | oral, dermal, inhalatory |
| Experimental animals | rat (mouse, dog) |
| Number of animals | 5 to 10 of each sex per group ^a |
| Dose levels | control and at least 3 dose levels with an increment of 2 to 10 (sometimes satellite groups) |
| Examinations | <ul style="list-style-type: none"> - body weight, food consumption and water consumption - clinical examination. haematological parameters: haematocrit, haemoglobin concentration, erythrocyte counts, total and differential leukocyte count, clotting potential; biochemical parameters: including organ function, parameters, electrolyte balance, carbohydrate metabolism, serum salts (Ca, P, Na, K, Cl), glucose, serum enzymes, urea nitrogen, albumen, serum protein, creatinin, bilirubin (lipids, hormones, methaemoglobin, choline-esterase activity), urine analysis - gross examination: daily observation and extensive examination at autopsy - organ weights - histopathological examination: of all preserved organs and tissues (30 or more) of highest dose and control. If indicated, intermediate and low dose groups |
| Results | information concerning effects of repeated dose exposure for parameters measured, target organ(s); if possible, mechanism of action and NOAEL |

^a For a range finding test 5 animals per sex per group may be sufficient for experiments with dogs, usually groups of 4 to 5 animals per sex are used.

Table 5.6. Chronic toxicity studies (6 to 24 months)

| | |
|----------------------|--|
| Conditions | chemical identification of substance, its purity and chemical characteristics |
| Route | oral, inhalatory |
| Experimental animals | rat (mouse, dog) |
| Number of animals | 20 (dogs 4 to 5) per sex per group |
| Dose levels | control and at least 3 dose levels with an increment of 2 to 10 (sometimes satellite groups) |
| Examinations | <ul style="list-style-type: none"> - body weight, food consumption and water consumption during the first 13 weeks at weekly intervals and later at 4 week intervals (body weight) or 3 month intervals (food and water consumption) - clinical examination: haematological and biochemical examination and urine analysis (Table 5.5) at onset of study and at 6 month intervals - gross examination: daily observation and extensive examination at autopsy - organ weights - histopathological examination in full of all preserved organs and tissues of highest dose and controls. If indicated, of intermediate and lowest dose |
| Results | information concerning effects of repeated dose exposure on parameters studied, target organ(s); if possible, mechanism of toxicity and NOAEL |

Genotossicità

Genotoxicity refers to potentially harmful effects on genetic material. It **includes mutagenicity** which can be defined as the induction of permanent transmissible changes in the amount or structure of the genetic material.

Genotoxicity tests also provide indications of **other DNA damage** through unscheduled DNA synthesis, sister chromatid exchange (*scambio di porzioni omologhe di DNA tra i due cromatidi costituenti un cromosoma*), strandbreaks, adduct formation, mitotic recombination and Numerical chromosome aberrations (aneuploidy - *variazione nel numero dei cromosomi, rispetto a quello che normalmente caratterizza le cellule di un individuo*).

Genotoxicity testing is very useful in **pre-screening for potential genotoxic carcinogenicity**

Regolamento REACH: Il requisito di base è un test di Ames su batteri per le mutazioni per un quantitativo di sostanza annuale di 10 tonnellate.

Il test di Ames, ideato da Bruce Ames nel 1973, è un test genetico per l'analisi della genotossicità di una sostanza.

Si basa sulla valutazione della capacità di un sospetto mutageno di provocare la reversione di un carattere auxotrofo his- in un ceppo di batteri mutato (Salmonella typhimurium), rendendolo nuovamente capace di sopravvivere in un terreno privo di istidina.

Essendo condotto in cellule batteriche, il test di Ames non consente di valutare la capacità dei mutageni di alterare la struttura cromosomica del DNA umano.

Va eseguito insieme a test su cellule eucariotiche (test dei micronuclei, test della cometa, quantificazione degli addotti al DNA) e su animali in vivo. Vi è comunque una buona correlazione fra l'effetto mutageno riscontrato nel test di Ames e la cancerogeneità della sostanza

Table 5.7. Carcinogenicity studies

| | |
|----------------------|---|
| Conditions | chemical identification of substance, its purity and chemical characteristics |
| Route | oral, inhalatory |
| Experimental animals | rat, mouse, (dog), (monkey) |
| Number of animals | 50 per sex per group (sometimes satellite groups); dogs and monkeys usually not more than 7 to 10 per group |
| Dose levels | control and at least 3 dose groups, for proper quantitative risk assessment more dose groups |
| Examinations | <ul style="list-style-type: none"> - body weight, food consumption and water consumption at various intervals (see Table 5.6) - clinical examination at intervals (see Table 5.6) of 10 to 20 animals per sex per group - gross examination: daily observation and extensive gross examination on termination - histopathological examination in full of highest dose and controls where indicated, for other dose levels |
| Results | information on carcinogenic properties, tumour incidence in relation to dose, latency period, tumour multiplicity, potential for metastasis |

Table 5.8. Genotoxicity tests

Gene mutation assays

Tests with prokaryotes

- *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay (OECD Guideline 471)
- *Escherichia coli* reverse mutation assay (OECD Guideline 472)

Tests with eukaryotes

- *Saccharomyces cerevisiae* gene mutation assay (OECD Guideline 480)
- *in vitro* mammalian cell gene mutation assay (OECD Guideline 476)
- *in vivo* sex linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster* (OECD Guideline 477)

Chromosomal damage assays

In vitro tests

- mammalian cytogenic test (OECD Guideline 473)
- chromatid exchange assay in mammalian cells (OECD Guideline 479)

In vivo tests

- mammalian bone marrow cytogenetic test for chromosomal analysis (OECD Guideline 475)
- micronucleus test (OECD Guideline 474)

DNA damage/repair/adduct formation assays

- DNA adduct formation 32P-post coupling [43]
 - DNA repair synthesis in mammalian cells *in vitro* (OECD Guideline 482)
 - DNA repair test in primary liver cells [44]
 - DNA repair *in vivo* [44]
-

Table 5.9. Types of adverse effects detected in reproductive toxicity [46]

| Time and targets at which a substance initiates its toxicity | Examples of adverse effects on |
|--|--|
| <i>Adult toxicity</i> | <ul style="list-style-type: none"> - libido - behaviour - endocrine function - mating - gamete production - reproductive life span |
| <i>Maternal toxicity</i> (changing physiology and metabolism during pregnancy and lactation) | <ul style="list-style-type: none"> - susceptibility - ability to nurse - milk quality/quantity |
| <i>Developmental toxicity</i> Pre-implantation and implantation | <ul style="list-style-type: none"> - fertilization - movement of fertilized ova - implantation - survival of ova |
| Embryonic development | <ul style="list-style-type: none"> - growth and differentiation - organ development - survival |
| Placental development | <ul style="list-style-type: none"> - growth - organ function |
| Foetal development | <ul style="list-style-type: none"> - growth and differentiation - organ function - survival |
| Postnatal development (neonatal, pre-weaning, post-weaning, puberty) | <ul style="list-style-type: none"> - birth weight - organ function - hormone function - immune function - CNS and peripheral NS function - sexual function - other cellular functions (transplacental carcinogenesis) - survival |

Table 5.10. Approach to the development of *in vitro* test methods that might lead to regulatory acceptance [52]

| Step | Requirements |
|--------------------------|---|
| Scientific justification | <ol style="list-style-type: none"> 1. Select simple endpoint essential for hazard identification 2. Develop <i>in vitro</i> assays for these endpoints 3. Understand the mechanism of the <i>in vitro</i> assay and demonstrate similarities to the target event 4. Publish the assay(s) in a high quality peer-reviewed journal |
| Database development | <ol style="list-style-type: none"> 5. Conduct the <i>in vitro</i> assays parallel to the relevant <i>in vivo</i> studies 6. Conduct and report all studies fully in accordance with GLP 7. Integrate results of the <i>in vitro</i> assays in dossiers submitted to regulatory agencies 8. Propose the <i>in vitro</i> assays to the OECD to be considered for test guideline development |

MECCANISMI BIOCHIMICI DELLA TOSSICITA'

Quali sono i meccanismi e le reazioni tramite le quali i composti xenobiotici e i loro metaboliti interagiscono con le biomolecole per causare un effetto tossicologico avverso?

Per generare una risposta tossica, le sostanze devono esser spesso molto reattive

-> se introdotte direttamente nell'organismo, reagirebbero prima di raggiungere un bersaglio in dove causare l'effetto avverso.

-> se prodotte metabolicamente, posson trovarsi in un sito in cui interagire facilmente con le biomeolecole, membrane o tessuti per causare la risposta tossica

Si possono identificare 4 categorie di specie tossiche in base alla reattività

- 1) **Specie elettrofile:** caricate positivamente o con cariche parziali positive -> hanno tendenza a legare atomi o gruppi funzionali ricchi di elettroni (N, O ed S che son abbondanti in acidi nucleici, proteine (tra le quali ci son gli enzimi)). Comuni.
- 2) **Specie nucleofile:** caricate negativamente o con cariche parziali negative -> hanno tendenza a legare atomi o gruppi funzionali poveri di elettroni. Meno comuni (es. CO metabolico formato da dealogenazione ed ossidazione di alometani -> lega con Fe^{2+} di emoglobina, impedisce trasporto O_2 ; CN^- prodotto da metabolismo di acrilonitrile -> lega con Fe^{3+} di ferricitocromo ossidasi, impedisce respirazione).

Si possono identificare 4 categorie di specie tossiche in base alla reattività

- 3) Radicali liberi:** specie neutrali o ioniche che hanno elettroni spaiati (es. radical anione superossido $O_2^{\cdot-}$; radicale idrossilico $HO\cdot$, prodotto dalla decomposizione omolitica di H_2O_2). Queste specie reagiscono con molecole più grandi per generare altri radicali liberi. Trasferimento elettronico da citocromo P 450 a CCl_4 produce $Cl_3C\cdot$ (terribile!).
- 4) Reagenti redox:** possono far decorrere reazioni di ossido-riduzione pericolose (es. $NO^{3-} \rightarrow NO^{2-} \rightarrow$ ossidazione di Fe^{2+} a Fe^{3+} (metemoglobinemia))

Spesso sono importanti le interazioni tra specie tossiche e recettori

Cos'è un recettore?

Nel presente contesto per **recettore** si intende un'entità biochimica che interagisce con una specie tossica per produrre un effetto avverso.

In genere i r. sono macromolecole (come proteine, acidi nucleici o fosfolipidi di membrane cellulari) interne alle o sulla superficie delle cellule.

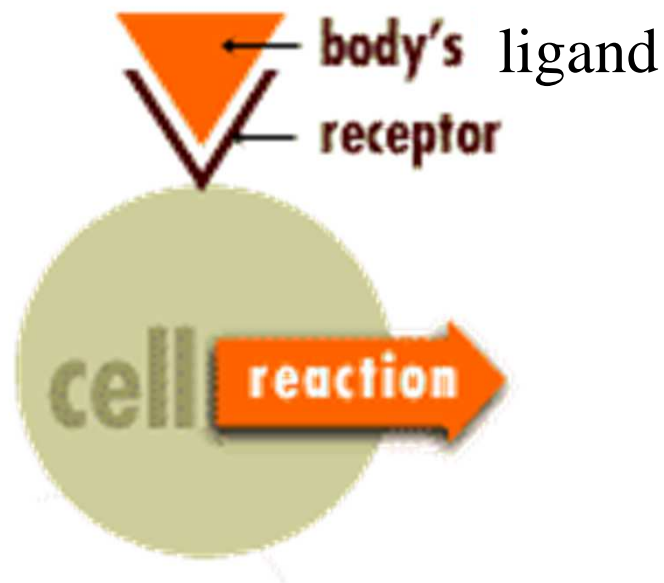
La sostanza che interagisce con un r. è detta **legante**.

I leganti sono di solito piccole molecole (*endogene* - come gli ormoni – o *xenobiotiche* – come molte sostanze tossiche)

La FUNZIONE del r. dipende dalla sua elevata specificità per particolari leganti; ciò implica spesso un adattamento stereochimico tra recettore e legante

(simile a interazione tra enzima e substrato)

normal



Meccanismo “serratura e chiave”
(*lock and key*)

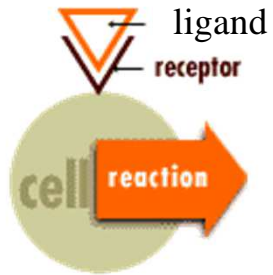
Si noti che reazioni tra r. e tossico sono spesso 100 x più forti di quelle tra enzimi e substrati.

Inoltre mentre gli enzimi alterano un substrato chimicamente (es. tramite idrolisi), i tossici non alterano la natura dei recettori se non legandosi ad essi.

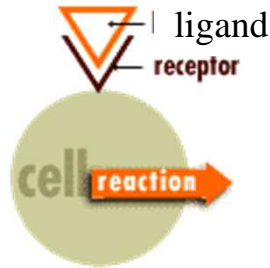
In molti casi l'identità del recettore NON è nota (es. insetticidi piretroidi). In tal caso, per il tossico X, ci si riferisce al recettore X.

Varie interazioni tra tossici e r. sono studiate in analogia con studi farmacologici (ove si studia l'interazione farmaco-recettore).

excessive



insufficient

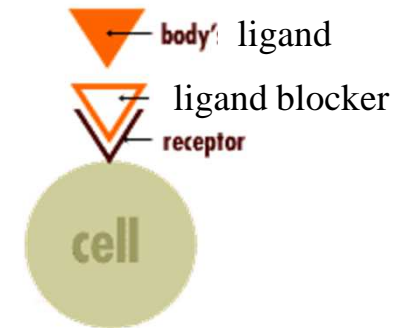


Azione diversa in grado
(effetti avversi)

Azione antagonista

Si verifica anche se legame di tossico con
un sito prossimo a r. ma tale che addotto
ostacola stericamente il funzionamento di r.

blocked



Il recettore potrebbe anche non avere leganti endogeni

Interferenze con l'azione degli enzimi

Gli enzimi devono funzionare correttamente per far funzionare i processi metabolici essenziali che avvengono nelle cellule.

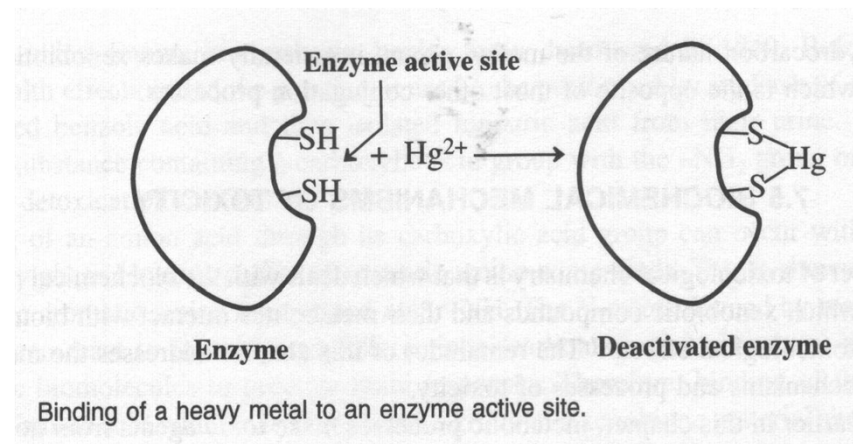
Xenobiotici a volte sono **inibitori di enzimi** che rallentano o bloccano gli e. dall'effettuare la loro normale funzione di catalizzatori biochimici.

L'induzione enzimatica è un processo per cui il corpo è stimolato a sintetizzare enzimi per un particolare scopo.

Alcuni inibitori enzimatici sono endogeni per controllare i processi catalizzati da e..

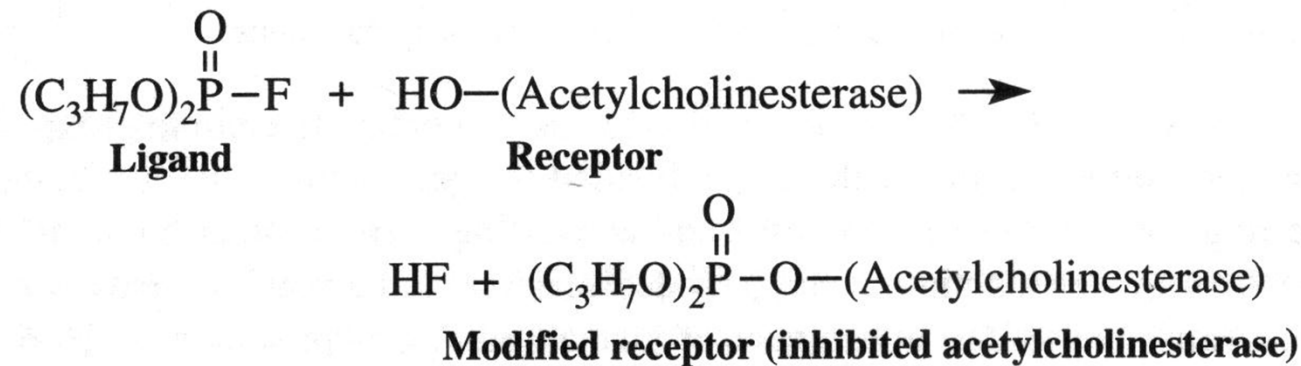
Esempio di inibizione dovuta a specie tossiche:

ioni di metalli pesanti Hg^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} tendono a legarsi fortemente a gruppi funzionali contenenti zolfo ($-\text{SS}-$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$) presenti nei siti attivi di e. inibendone il funzionamento.



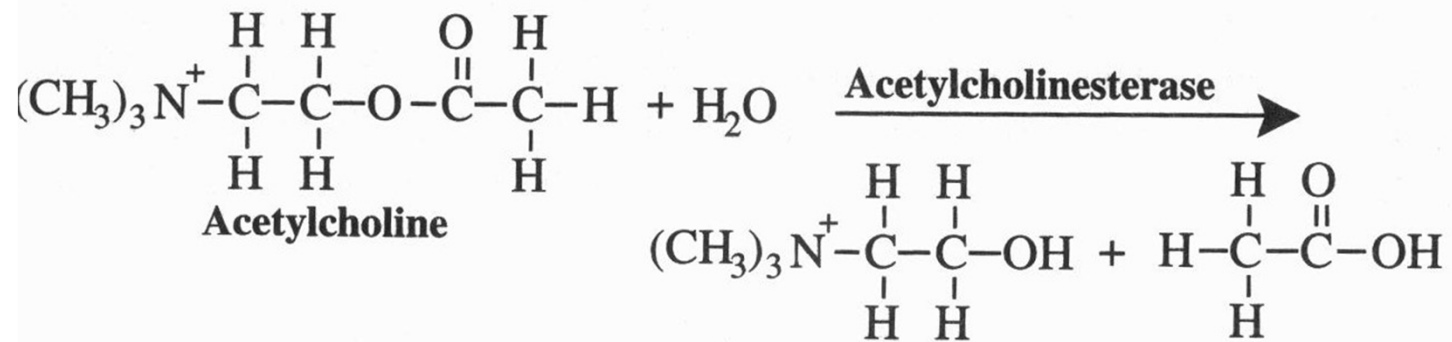
Inibizione di metalloenzimi (e. che contengono un metallo nella loro struttura) avviene spesso per sostituzione del metallo con un m. xenobiotico (es. Cd^{2+} sostituisce Zn^{2+} in ATPasi, alcol deidrogenasi)

Inibizione dovuta a composti organici che formano legami covalenti

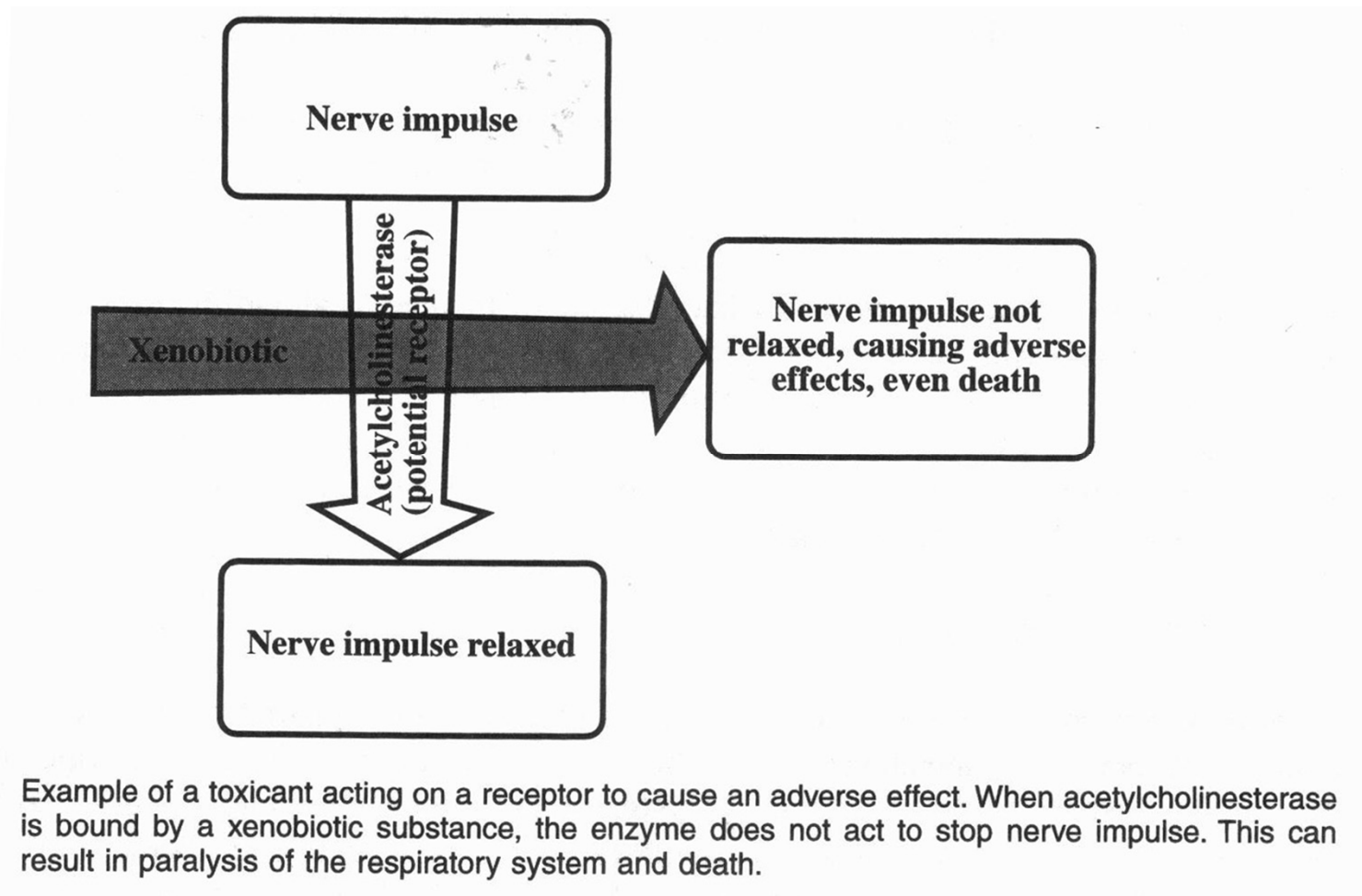


-> Effetti tossici su sistema nervoso
(il legante è un gas nervino - diisopropilfosfofluoridato)

Tossicologia – recettori e sostanze tossiche



Tossicologia – recettori e sostanze tossiche



Biochimica della mutagenesi

La mutagenesi è il fenomeno per cui tratti ereditabili risultano da alterazioni del DNA

Mutazioni avvengono normalmente originando la diversità nelle specie, ma molte mutazioni sono dannose.

Specie tossiche che causano mutazioni son dette **mutagene** (spesso le stesse che causano tumori ed teratogenesi).

DNA contiene basi azotate *adenina, guanina citosina e timina*; l'ordine in cui si presentan nel DNA determina la struttura del RNA, sostanza prodotta per sintetizzare nuove proteine ed enzimi nelle cellule. Cambiare, aggiungere o sottrarre una qualsiasi di queste basi azotate altera la natura del RNA prodotto e può cambiare processi biologici vitali. Questo fenomeno, che può esser indotto da uno xenobiotico, è una mutazione che può esser passata alla progenie spesso con effetti deleteri.

Es. mutagenicità dell'acido nitrico nei batteri.

Tre basi azotate (A, G, C) contengono un amino gruppo $-NH_2$

l'acido nitrico rimpiazza amino- gruppi con atomi di ossigeno con legami doppi, poi inserisce un cheto gruppo ($C=O$) negli anelli delle basi azotate convertendole in altri composti (-> il DNA può non funzionare bene -> mutazione)

Alchilazioni possono inserire un piccolo gruppo alchilico (metile o etile) su di un N di basi azotate

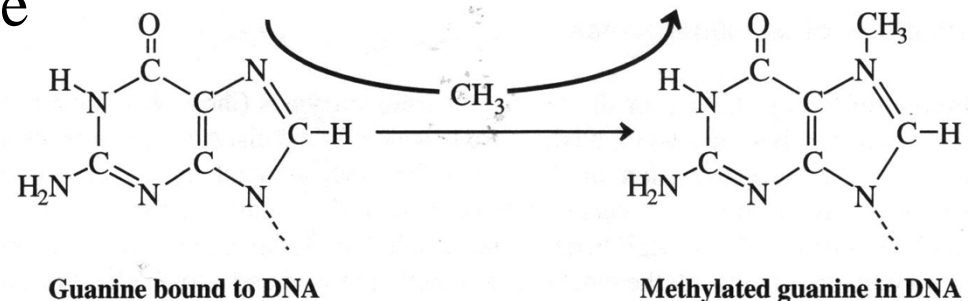


Figure 7.14 Alkylation of guanine in DNA.

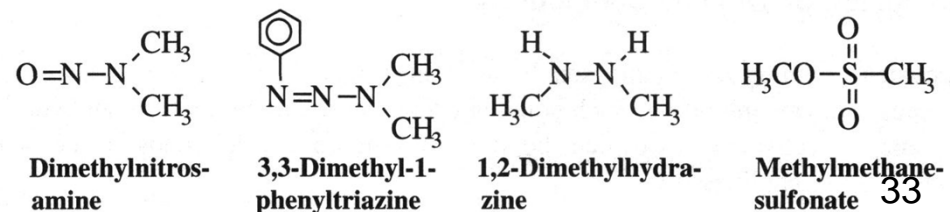
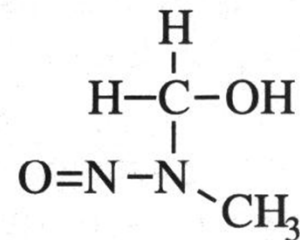
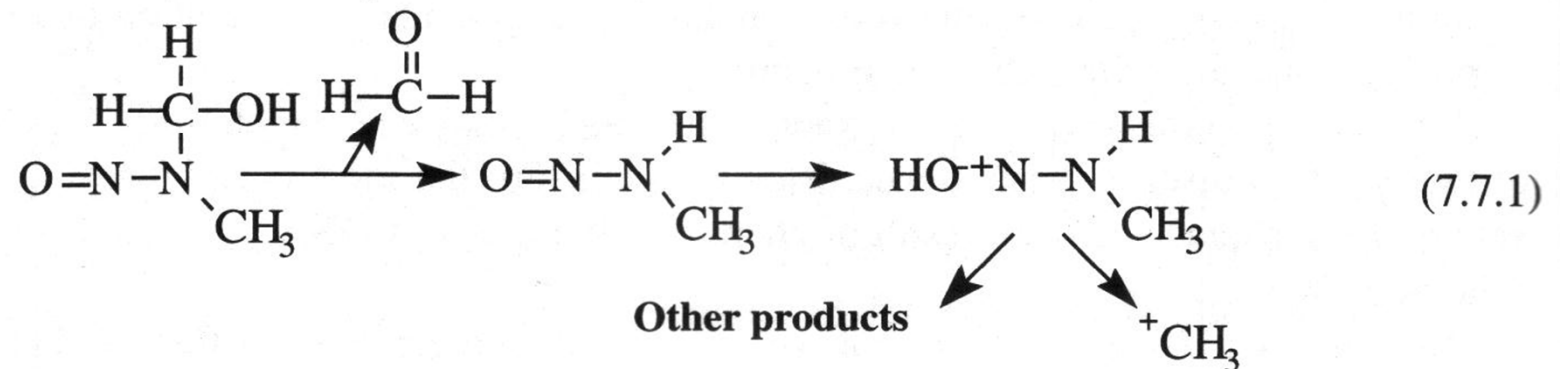


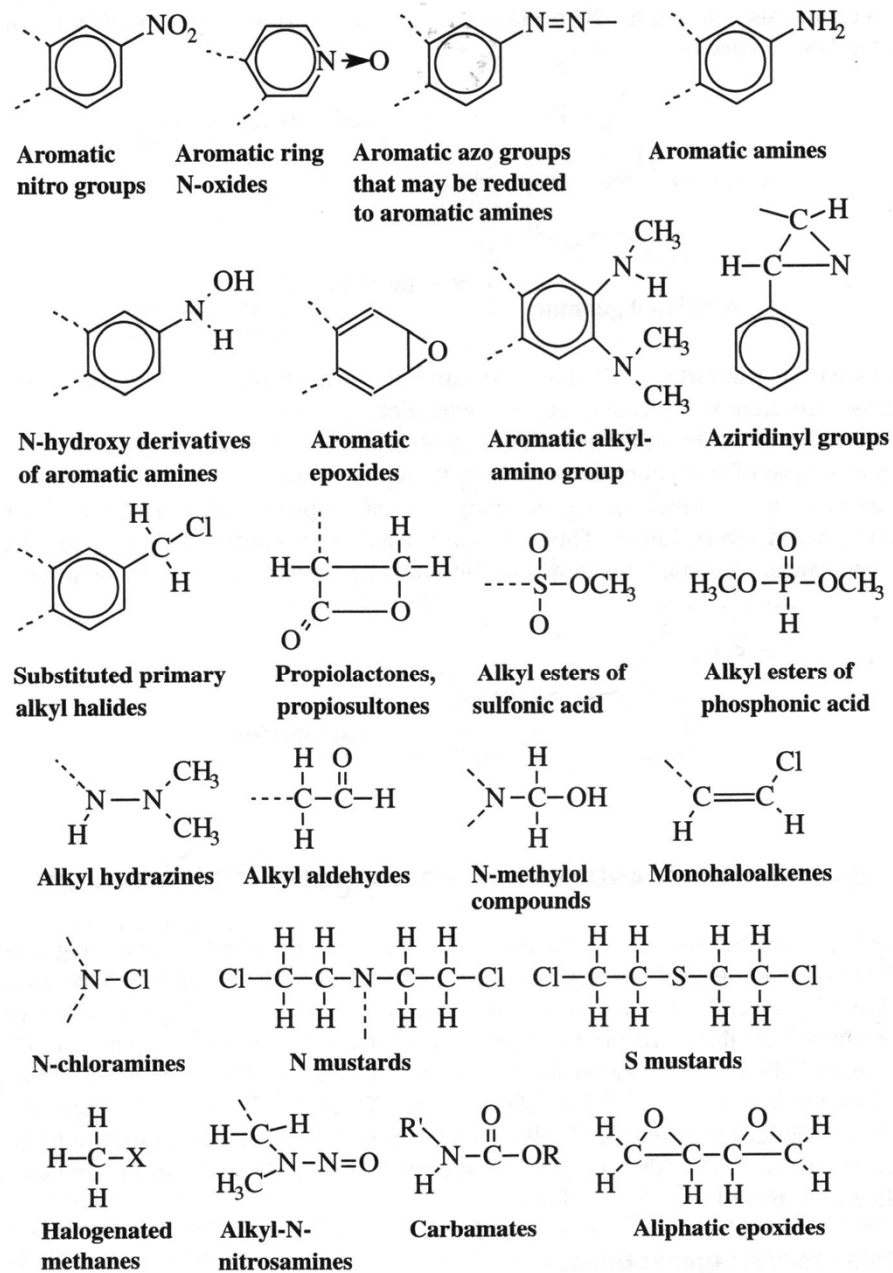
Figure 7.15 Examples of simple alkylating agents capable of causing mutations.

Es. Dimetil nitrosamina è attivata dal NADPH generando intermedio reattivo



This product undergoes several nonenzymatic transitions, losing formaldehyde and generating a carbonium ion, $^+\text{CH}_3$, that can methylate nitrogenous bases on DNA:





8.4 Functionalities commonly associated with genotoxicity and mutagenicity. These groups are used in structure-activity relationships to alert for possible carcinogenic substances.

Biochimica della cancerogenesi

Il cancro è una condizione caratterizzata dalla replica e crescita incontrollata delle cellule di un corpo (cellule somatiche)

Agenti cancerogeni:

chimici (es. nitrosamine o IPA)

biologici (es. alcuni virus)

radiazioni ionizzanti (es. raggi X)

fattori genetici (es. selezioni genetiche)

La cancerogenesi chimica è prodotta da specie chimiche xenobiotiche

Storia: 1775 spazzacamini inglesi e cancro allo scroto <- fuliggine e catrame

Lavoratori nelle industrie di coloranti (D) e cancro alla vescica dovuto a prodotti estratti dal catrame (exp.  2-Naphthylamine) 36

Due passaggi principali nella cancerogenesi chimica:

iniziazione e promozione

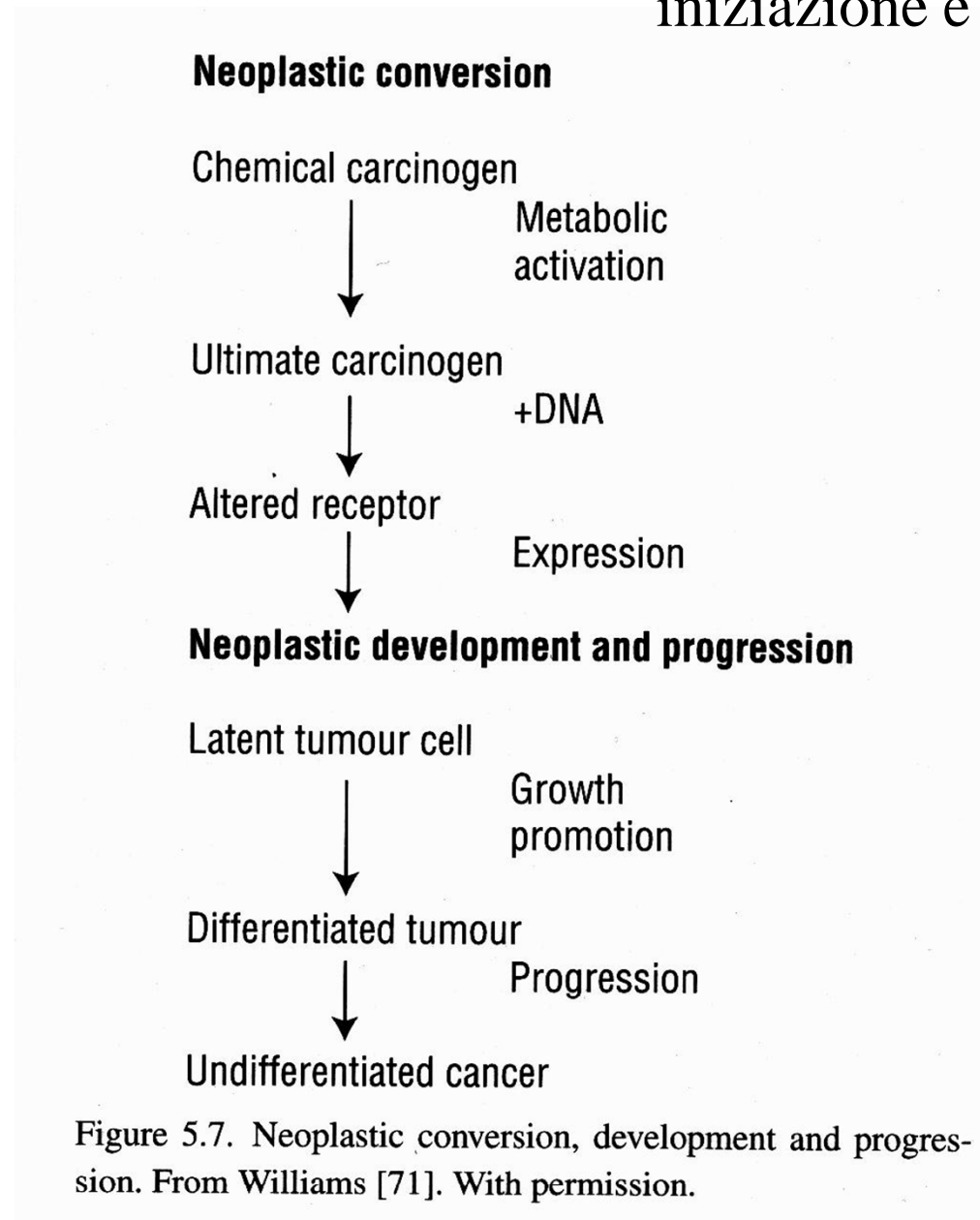


Figure 5.7. Neoplastic conversion, development and progression. From Williams [71]. With permission.

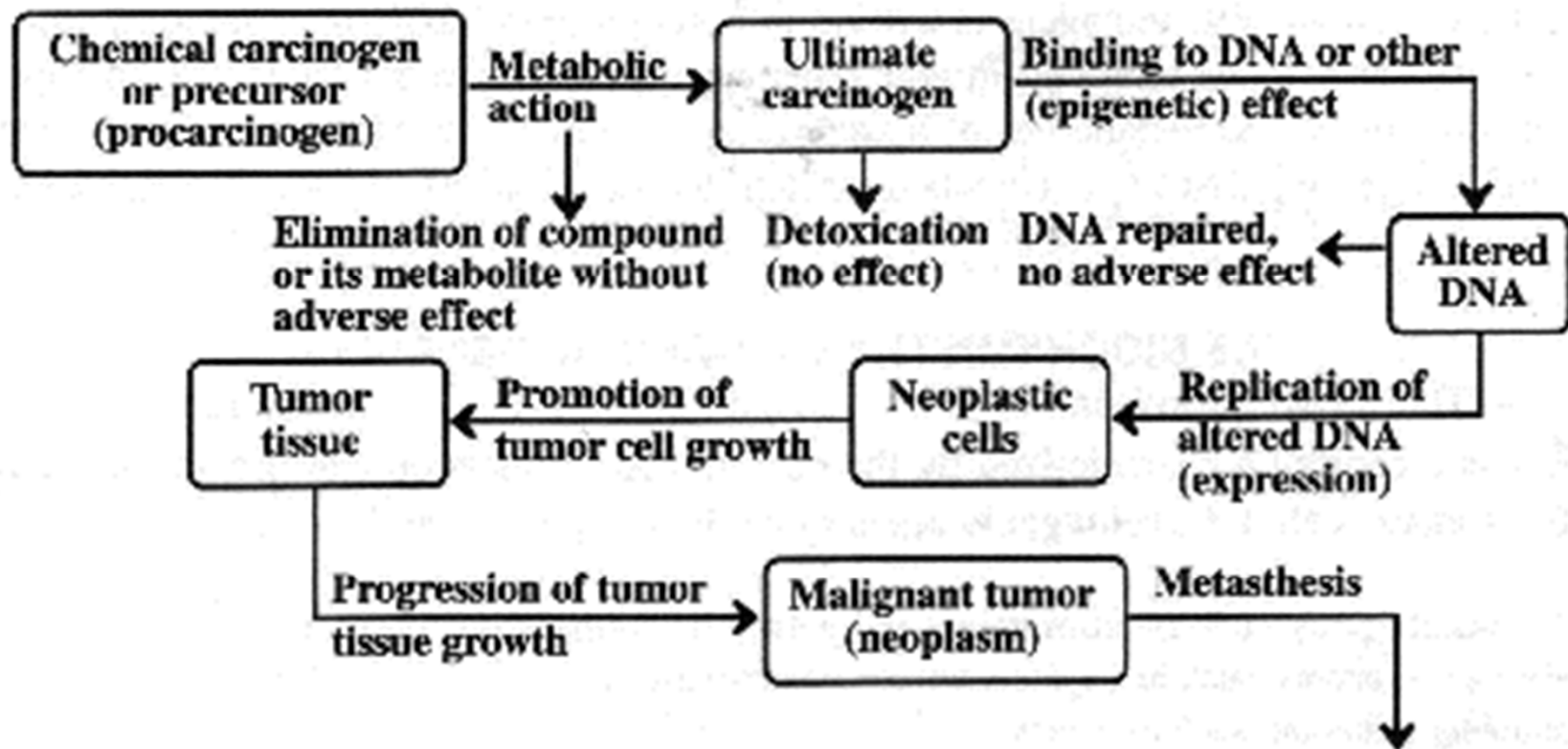
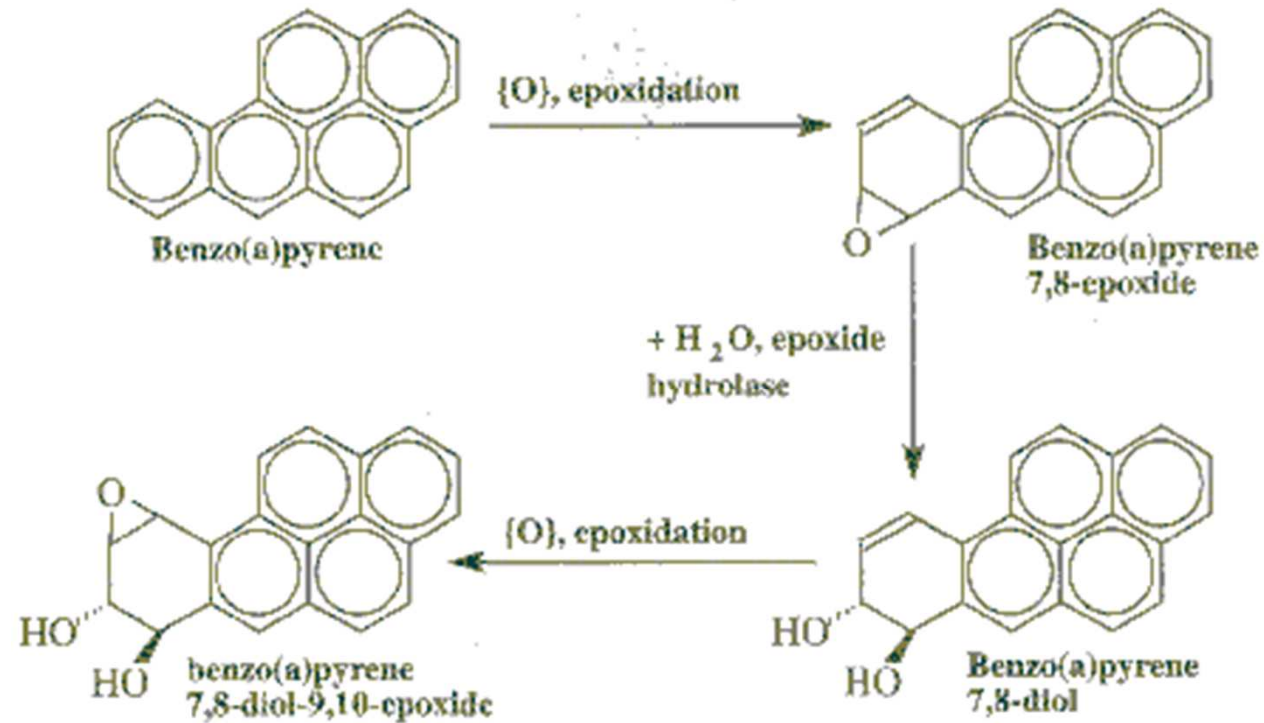


Figure 7.16 Outline of the carcinogenic process.

Es. specie procancerogene - cancerogene prossimali (*proximate c.*) -
cancerogene definitive (? - *ultimate carcinogen*)

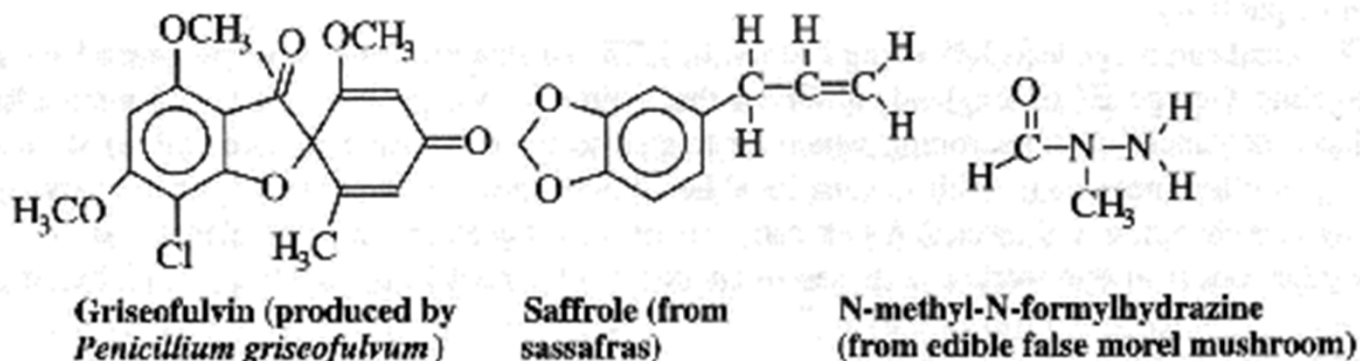
idratazione degli epossidi

trans diidrodoli, a volte meno tossici perchè meno reattivi
degli epossidi, ma benzo(a) pirene è procancerogeno,
-> prodotto cancerogeno

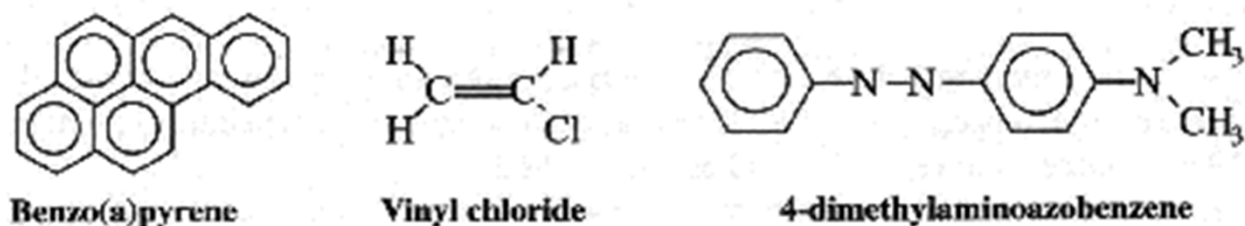


3 Epoxidation and hydroxylation of benzo(a)pyrene (left) to form carcinogenic benzo(a)pyrene 7,8-diol-9,10-epoxide. 39 8

Naturally occurring carcinogens that require bioactivation



Synthetic carcinogens that require bioactivation



Primary carcinogens that do not require bioactivation

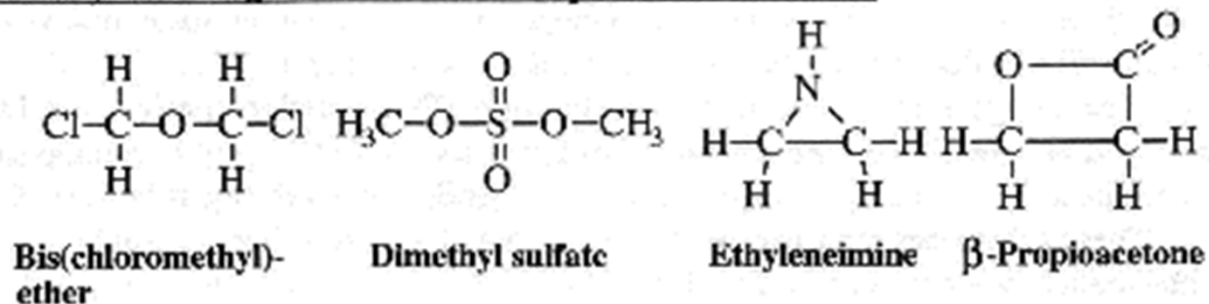


Figure 7.17 Examples of the major classes of naturally occurring and synthetic carcinogens, some of which require bioactivation and others of which act directly.

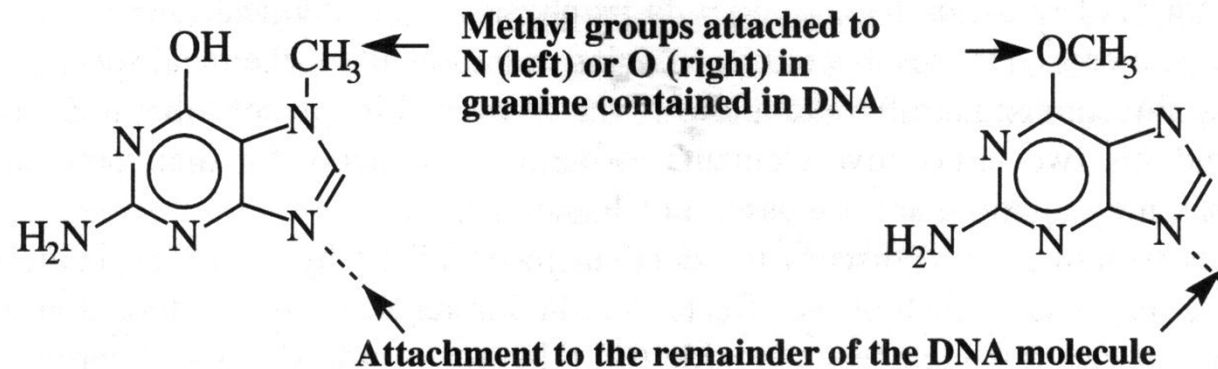
Cancerogeni epigenetici

promotori - agiscono dopo la fase di iniziazione (es. aumentano il numero di cellule tumorali - diminuiscono il tempo di latenza)

non iniziano la cancerogenesi / non sono elettrofili / non si legano al DNA

Agenti alchilanti nella cancerogenesi

cancerogeni possono formare legami covalenti con proteine, peptidi, RNA e DNA. Sono gli addotti con il DNA ad essere significativi nell'iniziare la cancerogenesi.



8 Alkylated (methylated) forms of the nitrogenous base guanine.

Agenti alchilanti (inseriscono gruppi metilici o etilici) o arilanti (fenili) per il DNA. Spesso si formano metabolicamente (es. dimetil nitrosammina)

Test sulla cancerogenicità

- studi epidemiologici
- test su animali, risultati estrapolati a esseri umani
- per screening: Ames test (mutagenicità - batteri di un ceppo di Salmonella, mutato geneticamente in modo che non sintetizzi l'aminoacido essenziale istidina, esposti a specie da testare; *se* si ha ritorno a specie originaria/naturale che sintetizza istidina *allora* in ambiente privo di i. verifico crescita di Salmonelle, *allora* la specie testata è mutagena)

Tossicologia – tossificazione e detossificazione

Composto genitore attivo

Metabolita attivo.

Effetti additivi / sinergici / di potenziamento /

Effetti antagonisti / “blockers” (competizione per un sito)