

TOSSICODINAMICA

Meccanismi di tossicità

Meccanismo d'azione

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

La **risposta recettoriale** prevede l'interazione della sostanza con il recettore e tutti quei meccanismi che portano alla manifestazione degli effetti.


La risposta **non recettoriale** (di tipo aspecifico) si ha quando gli effetti sono da ascrivere a meccanismi diversi da quelli recettoriali



L'esposizione a dosi tossiche di una sostanza chimica può determinare alterazioni omeostatiche locali o sistemiche.

1) Le azioni tossiche locali si osservano nella zona di contatto tra sostanza tossica e l'organismo (**cute, mucose, ecc**) possono portare infiammazione e/o **necrosi locale**.

2) Le azioni tossiche sistemiche sono causate quando la sostanza viene assorbita, si distribuisce nell'organismo e raggiunge concentrazioni efficienti in alcuni tessuti, dove sono presenti recettori specifici, manifestando effetti di tipo generale.



Le azioni tossiche sistemiche possono essere classificate in funzione dell'organo coinvolto in maniera prevalente (anche se gli effetti sono di tipo generali).

Neurotossicità

Cardiotossicità

Epatotossicità

Nefrotossicità

immunotossicità

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 ad es. 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

REAZIONI DEL TOSSICO CON LA MOLECOLA BERSAGLIO

Tipi di Reazioni:

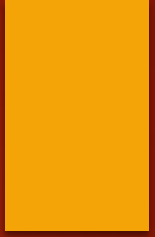
Legame non covalente – interazioni apolari o ponti idrogeno o ionici (recettori di membrana ecc.)

Legame covalente – ALTERAZIONI PERMANENTE DELLE MOLECOLE ENDOGENE

Sottrazione di idrogeno – conversione in radicali

Trasferimento di elettroni – ossidare o ridurre le molecole (Fe ++)

Reazioni enzimatiche



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

La **sindrome nicotina del tabagismo acuto** è un'intossicazione che si verifica attraverso un meccanismo recettoriale



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.



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

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

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


Meccanismo d'azione di tipo non recettoriale

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 cellulari; possono reagire con le proteine denaturandole ed anche intercalarsi con gli acidi nucleici

cancerogenesi



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.)

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/inibizione degli enzimi del CIT 450

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 alcuni enzimi:

- a) Pseudocolinesterasi
- b) Acetiltransferasi
- c) Idrossilasi

2) La specie

La risposta tossicologica è dipendente dalla specie

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

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

b) Motivi dinamici: tipi di recettori espressi, diversa sensibilità dell'organo bersaglio

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

4) L'età

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

Le differenze osservate possono essere a carico di qualunque fase della cinetica

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

6) L'attività degli enzimi microsomiali epatici

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

L'inibizione enzimatica (diminuzione della sintesi enzimatica) dovuta a farmaci o sostanze aumenta o diminuisce l'effetto delle sostanze potenzialmente tossiche

PRINCIPALI AGENTI INIBITORI DEGLI ISOENZIMI CYP450

CYP1A2

Ciproflouxacina
Ofloxacina
Levofloxacina
Amiodarone
Cimetidina
Fluvoxamina
Ticlopidina

CYP2C9

Amiodarone
Fluconazolo
Isoniazide

CYP2C19

Fluoxetina
Fluvoxamina
Lansoprazolo
Omeprazolo
Ketoconazolo
Ticlopidina

CYP2D6

Duloxetina
Fluvoxetina
Paroxetina
Amiodarone
Bupropione
Cimetidina
Chinidina
Clorfenamina

CYP3A4

Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Claritromicina
Eritromicina
Fluconazole
Itraconazolo
Ketoconazolo

PRINCIPALI AGENTI INDUTTORI DEGLI ISOENZIMI CYP450

CYP1A2

Omeprazolo
Clozapina
Imipramina
Mexiletine
Naprossene
Tacrina
Teofillina

CYP2C9

Rifampicina
Celecoxib
Diclofenac
Ibuprofene
Naprossene
Piroxicam
Glipizide
Tolbutamide
Irbesartan
Losartan
Ciclofosfamide
Fluvastatina
Fenitoina
Sulfametossazolo
Torasemide
Warfarin

CYP3A4

Claritromicina
Eritromicina
Alprazolam
Diazepam
Midazolam
Triazolam
Amplodipina
Diltiazem
Felodipina

CYP2C19

Omeprazolo
Lansoprazolo
Amitriptilina
Clomipramina
Clopidogrel
Diazepam

CYP2D6

Metoprololo
Propafenone
Timololo
Amitriptilina
Clomipramina
Codeina

Paracetamolo

E' 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

La risposta tossicologica fattori relativi al tempo di contatto con la sostanza tossica

La durata del contatto con la sostanza tossica permette la distinzione tra:

1) Intossicazione cronica: deriva da ripetute esposizioni alla sostanza tossica per un periodo di tempo più o meno prolungato.

Tale esposizione comporta un accumulo nell'organismo della sostanza quando la quantità assorbita supera la capacità di detossificazione e di escrezione

2) Intossicazione acuta: deriva dall'assorbimento rapido di dosi elevate di una sostanza tossica. Si può avere una rapida evoluzione del quadro clinico verso l'exitus o la guarigione.