

# TOSSICOLOGIA VETERINARIA

La tossicologia Veterinaria può definirsi come quella branca delle discipline cliniche che studia la natura, le proprietà, le dosi, gli effetti, la diagnosi e la terapia delle sostanze tossiche.

# Definizione di tossico

Un tossico è una sostanza **chimica** che, una volta venuta a contatto con un sistema biologico, determina una alterazione dello stato fisiologico non desiderata

## Intossicazione

Per “intossicazione” s’intende una malattia acuta o cronica che si produce a seguito dell’esposizione dell’organismo ad una sostanza tossica. L’intossicazione è un fenomeno complesso ed è il risultato di processi che riguardano la sostanza, l’organismo e l’interazione tra sostanza ed organismo per la cui comprensione è necessario conoscere la chimica, la biochimica, la biologia, la fisiologia, i meccanismi patologici.

# Intossicazione

L'elemento che differenzia l'intossicazione da altre alterazioni dello stato fisiologico causate da altra natura (traumatica, infettiva, degenerativa ecc.) è l'estraneità (in senso **qualitativo o quantitativo**) dell'agente eziologico, intendendo come estranea una sostanza chimica che non è normalmente presente in un organismo o presente a concentrazioni non fisiologiche.

Il concetto di estraneo (**quantità e qualità**) deve essere correlato sempre alla definizione di dose e al tempo di esposizione

- **NESSUNA SOSTANZA E' UN VELENO DI PER SE STESSA, MA E' LA DOSE CHE FA DELLA SOSTANZA UN VELENO.**

**FILIPPO AUREOLO PARACELSO  
(1493-1541)**

$$\mathbf{E}t_s = \mathbf{C}_s (\mathbf{b})_{(t)} * \mathbf{R}_{(n)} * \mathbf{A}\mathbf{F}_{(sr)}$$

# Fattori che influenzano la risposta tossicologica

- A) **Fattori relativi alla sostanza** (dose, caratteristiche molecolari, meccanismo d'azione)
- B) **Fattori relativi all'individuo** (Vie di contatto o assunzione, tossicocinetica, soggetto)
- 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 alla sostanza**

**1) Dose**

**2) Struttura molecolare**

**3) Meccanismo d'azione**

## COS'È LA DOSE?

- è definita come quella **QUANTITA'** DI **SOSTANZA ESPRESSA IN UNITA'** DI PESO O DI VOLUME PER **UNITA'** DI PESO **CORPOREO**

**mg/kg o ml/kg**

# UNITÀ DI MISURA

- Dose
- Concentrazioni

$DL_{50}$   $DT_{50}$   
(DOSE LETALE 50 O DOSE LETALE MEDIA)  
(DOSE TOSSICA 50 O DOSE TOSSICA MEDIA)

è definita come quella dose CHE  
SOMMINISTRATA IN UNA DETERMINATA  
SPECIE PER UNA DETERMINATA VIA E' IN  
GRADO DI DETERMINARE LA MORTE (un  
determinato effetto tossico misurabile)  
DEL (nel) 50% DEGLI ANIMALI TRATTATI

# CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE IN CATEGORIE CORRELATE ALLA LORO TOSSICITÀ

Indice di tossicità	Terminologia di uso corrente	Probabile dose letale in uomo di 70 kg
6	supertossiche	<5mg/kg
5	altamente tossiche	5-50 mg/kg
4	molto tossiche	50-500 mg/kg
3	moderatamente tossiche	0,5-5 g/kg
2	leggermente tossiche	5-15 g/kg
1	praticamente atossiche	>15 g/kg

Le dosi sono estrapolate da osservazioni cliniche e dai valori delle DL<sub>50</sub> ottenute in varie specie animali

# Classificazione delle sostanze tossiche in relazione al loro potenziale tossico

<b>Livello di Tossicità</b>	<b>Esempio</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
<b>Leggermente tossico</b> <b>(5-15 g/kg)</b>	<b>Etanolo</b>	<b>8.000</b>
<b>Moderatamente tossico</b> <b>(0,5-5 g/kg)</b>	<b>Cloruro di sodio</b>	<b>4.000</b>
	<b>Solfato ferroso</b>	<b>1.500</b>
	<b>Malathion</b>	<b>1.300</b>
	<b>Metanolo</b>	<b>1.000</b>
<b>Molto tossico</b> <b>(50-500 mg/kg)</b>	<b>Acido acetilsalicilico</b>	<b>300</b>
	<b>Acetaminofene</b>	<b>300</b>
	<b>Diazinone</b>	<b>200</b>
	<b>Fenobarbitale</b>	<b>150</b>
	<b>Imipramina</b>	<b>65</b>
<b>Estremamente tossico</b> <b>(5-50 mg/kg)</b>	<b>Teofillina</b>	<b>50</b>
	<b>Difenidramina</b>	<b>25</b>
<b>Super tossico</b> <b>(&lt;5 mg/kg)</b>	<b>Cianuro di potassio</b>	<b>3</b>
	<b>Metotressato</b>	<b>3</b>
	<b>Stricnina</b>	<b>2</b>
	<b>Nicotina</b>	<b>1</b>
	<b>Digossina</b>	<b>0.2</b>
	<b>d-Tubocurarina</b>	<b>0.05</b>
	<b>Tetrodossina</b>	<b>0.01</b>
<b>TCDD (diossina)</b>	<b>0.001</b>	
<b>Tossina botulinica</b>	<b>0.00001</b>	

# *Efficacia, Tossicità, Letalità*

**ED50 – Dose Efficace 50; la dose a cui il 50% della popolazione o del campione manifesta un determinato effetto; usato con curve dose risposta quantali**

**TD50 - Dose Tossica 50 - la dose a cui il 50% della popolazione o del campione manifesta un determinato effetto tossico**

**DL50 - Dose Letale 50 – la dose che porta a morte il 50% dei soggetti**

# TOSSICITÀ ACUTA O IMMEDIATA

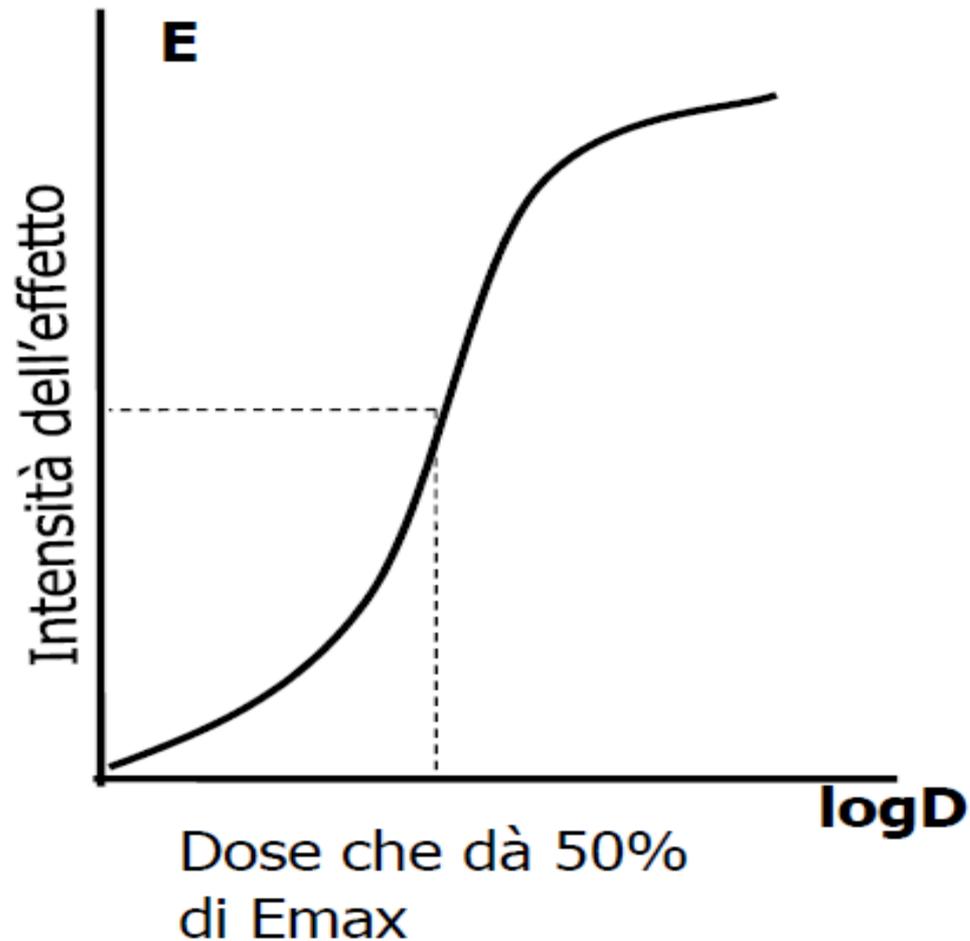
## RELAZIONE DOSE - RISPOSTA

È essenziale che esista un bersaglio con cui l'agente tossico possa interagire perché la risposta tossica avvenga.

L'effetto tossico è strettamente correlato sia qualitativamente che quantitativamente alla **dose interna** (mg/kg p.c. dell'agente tossico e/o dei suoi metaboliti che raggiungono il bersaglio).

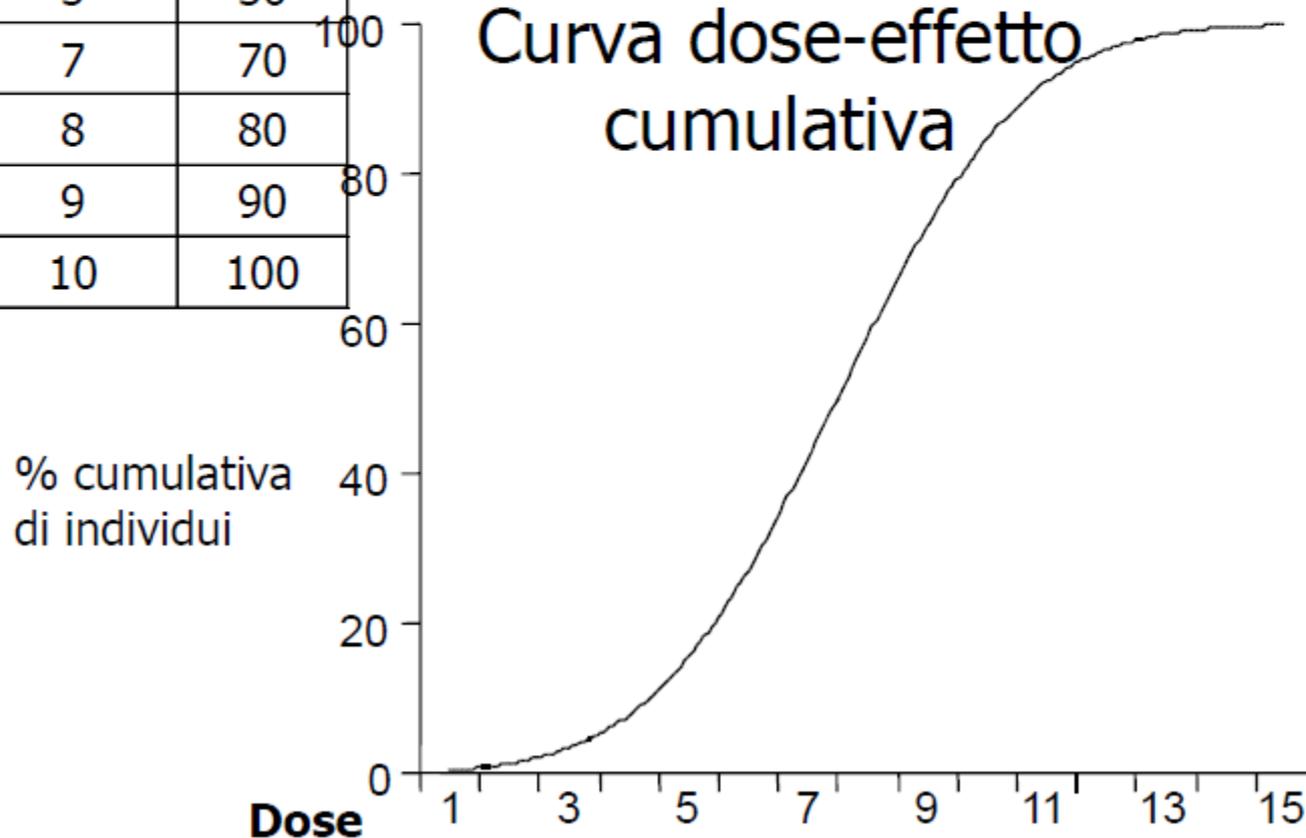
La concentrazione al bersaglio dell'agente tossico e/o dei suoi metaboliti (**dose interna**) è strettamente correlata alla **dose esterna** (mg/kg p.c. dell'agente tossico a cui l'organismo è esposto).

# CURVE DOSE - EFFETTO GRADUALE



Dose	No. di individui	No. Rispondenti	% Risposta
1	10	0	0
2	10	1	10
3	10	3	30
4	10	5	50
5	10	7	70
6	10	8	80
7	10	9	90
8	10	10	100

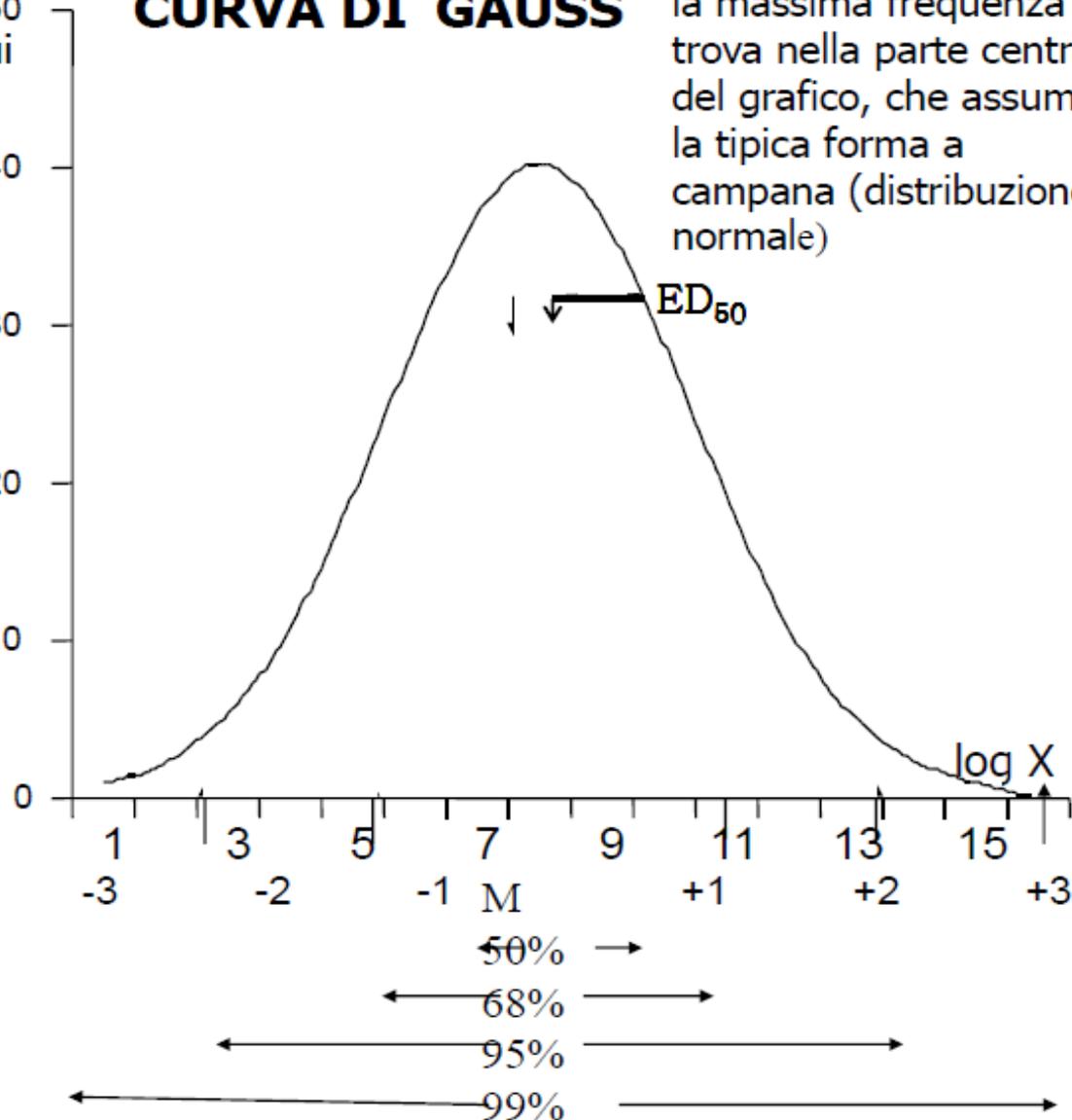
- Un modo più conveniente di esprimere la relazione quantale dose-effetto è quello di mettere in grafico la dose vs. la percentuale cumulativa dei soggetti che rispondono ad una data dose. La distribuzione normale è così trasformata in una curva **sigmoide**.

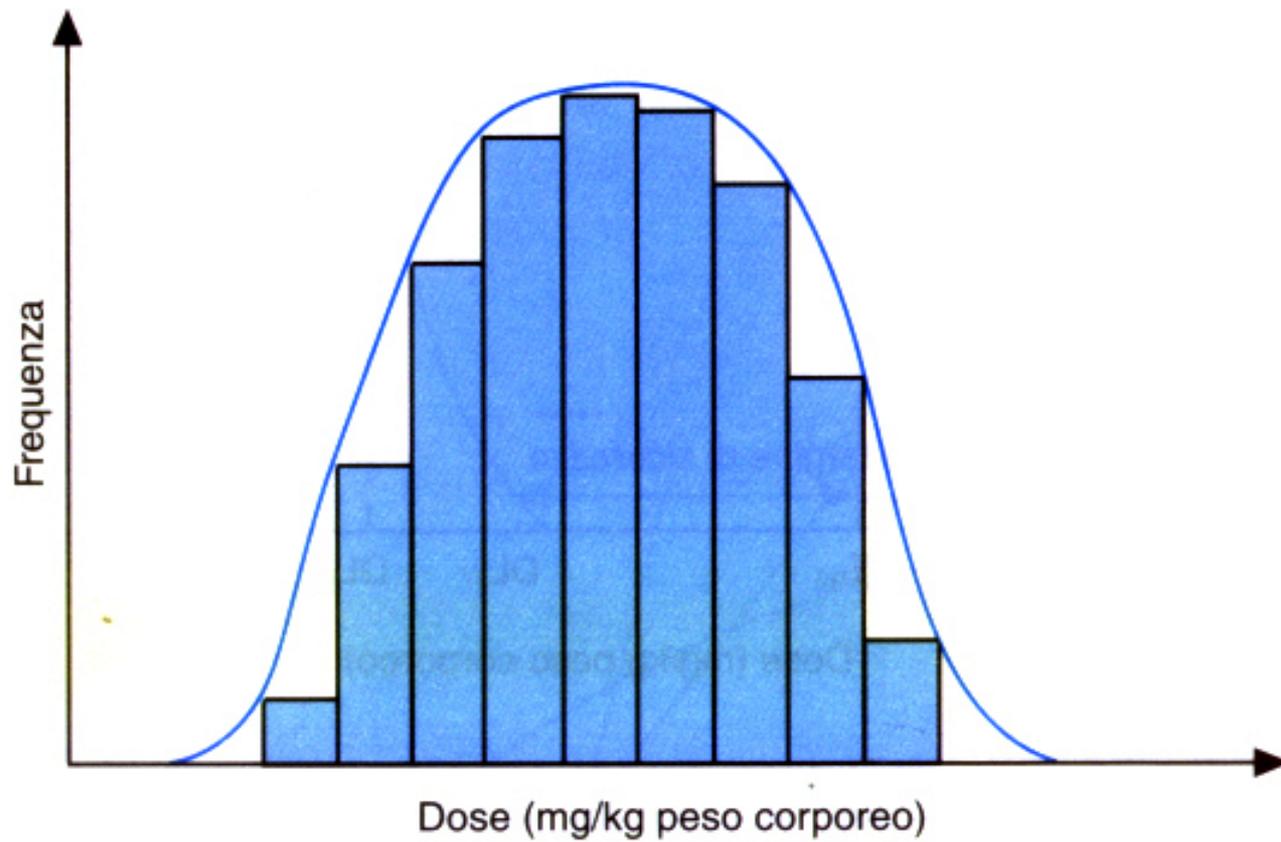


- Relazione dose-effetto in una popolazione di individui con un *endpoint* tutto-o-nulla o quantale. Aumentando progressivamente la dose in ciascun individuo della popolazione, viene identificata la dose minima efficace, che in quel soggetto determina la risposta tutto-o-nulla (dose soglia).
- Nel grafico si osserva la **distribuzione** della frequenza delle dosi soglia nella popolazione esaminata.

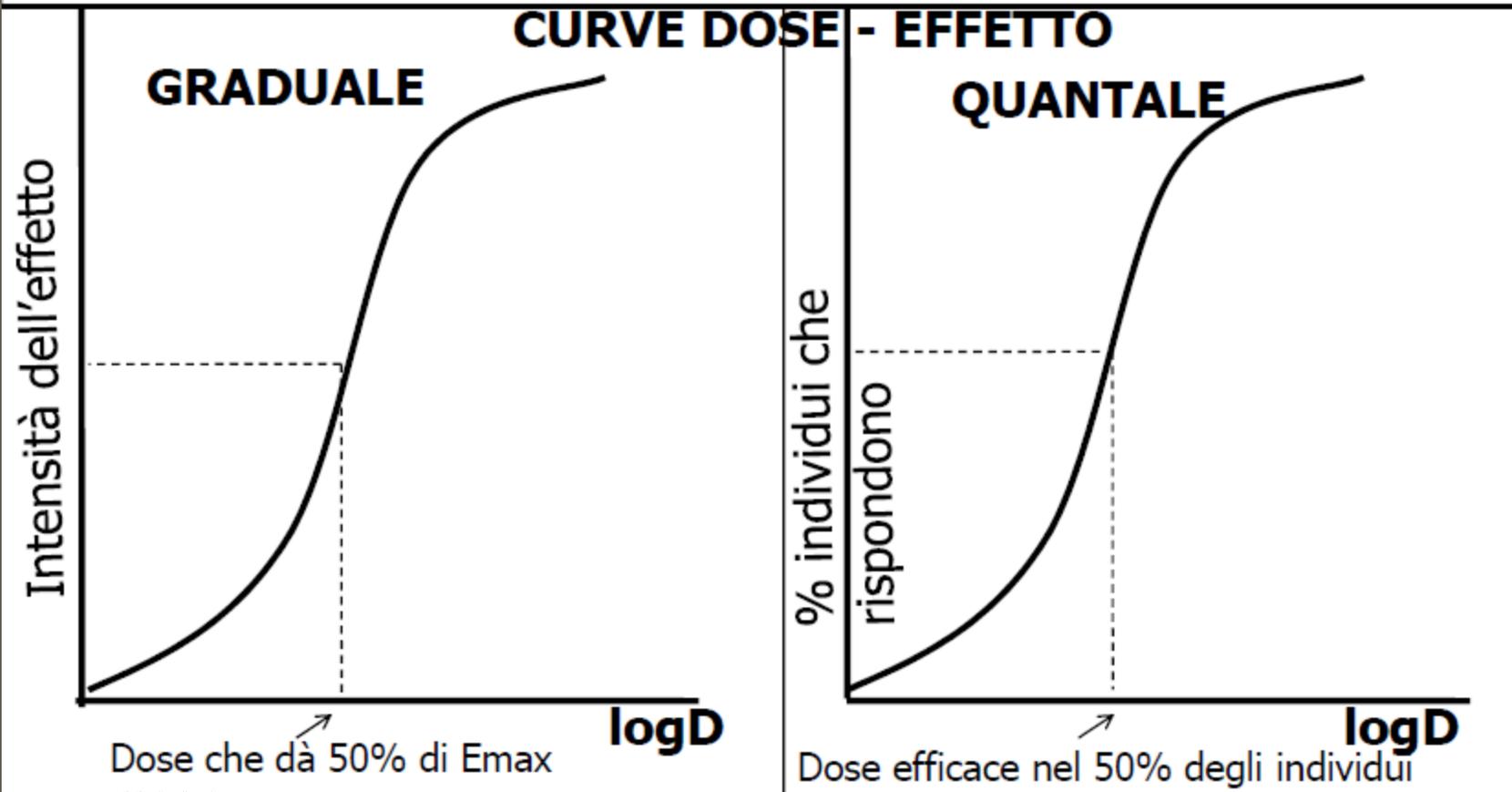
## CURVA DI GAUSS

la massima frequenza si trova nella parte centrale del grafico, che assume la tipica forma a campana (distribuzione normale)





- Sebbene le curve dose-effetto quantale e graduale siano simili, esse hanno significati completamente diversi: la curva graduale esprime la relazione fra l'incremento della dose e la relativa variazione dell'effetto, mentre la curva quantale è la misura della **variazione della dose soglia necessaria per produrre un determinato effetto tutto-o-nulla** in un gruppo di individui.
- La dose efficace mediana ( $ED_{50}$ ) in una curva dose-effetto quantale è la dose a cui risponde il 50% della popolazione.



$$Et_s = C_s (b)_{(t)} * R_{(n)} * AF_{(sr)}$$

Per **tossicocinetica** si intende le variazioni delle concentrazioni tissutali nel tempo della sostanza (tossico). Queste variazioni sono il risultato dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione della sostanza dall'organismo

Per **Tossicodinamia** si intendono le modifiche di tipo biochimico che la sostanza tossica determina nell'organismo

# RELAZIONE CONCENTRAZIONE, TEMPO ED EFFETTO

- L'effetto di uno xenobiotico è proporzionale alla sua concentrazione nell'organo bersaglio e, in genere, **al tempo di permanenza** nell'organo.
- Dato che la concentrazione in un organo è in genere proporzionale alla concentrazione plasmatica, l'effetto è proporzionale a quest'ultima (che è misurabile).
- Per quasi tutti i tossici esiste una concentrazione minima, al di sotto della quale non si ha effetto.

- **Il fattore tempo**: la relazione tra la durata dell'effetto di un tossico e la sua permanenza nell'organismo dipende dal **meccanismo d'azione**.
- Per tossici che agiscono legandosi **reversibilmente** a recettori, l'effetto è condizionato alla presenza nell'organismo (N.B. il danno 'secondario' prodotto può essere irreversibile).

- Per tossici che si legano o alterano **irreversibilmente** i recettori e altre macromolecole biologiche (es. inibitori suicidi; metaboliti reattivi), l'effetto si mantiene anche dopo che il tossico non legato è stato eliminato; l'effetto può essere irreversibile  $\Rightarrow$  meccanismi di riparazione.
- Sostanze che modulano l'espressione genica (legandosi ai recettori per i fattori di crescita e i recettori intracellulari): il loro effetto perdura anche dopo che il tossico è stato eliminato.