

TOSSICOCINETICA

Studia i movimenti del tossico nell' organismo. Le varie fasi della cinetica di un tossico sono:

Assorbimento

Passaggio del tossico dall'esterno al sangue attraverso le membrane biologiche

Distribuzione

Distribuzione del tossico dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo

Metabolismo o **B**iotrasformazione

Modificazioni chimiche che il tossico subisce nell'organismo, principalmente ad opera di enzimi appartenenti al genoma dell'organismo

Escrizione

Eliminazione del tossico dall'organismo



CARATTERISTICHE CHIMICHE FISICHE DELLE MOLECOLARE

**La struttura molecolare e le
caratteristiche chimico-fisiche
condiziona la tossicocinetica
e la tossicodinamica**

- La **velocità** di diffusione è:
 - ✓ linearmente proporzionale al **gradiente di concentrazione**, che è la 'forza motrice' della diffusione;
 - ✓ linearmente proporzionale al **coefficiente di diffusione**;
 - ✓ linearmente proporzionale all'area della membrana;
 - ✓ inversamente proporzionale allo spessore della membrana;

Fattore legato alle
modalità di entrata

Fattore determinato dalle **caratteristiche chimico-fisiche della sostanza** e della membrana

Fattori biologici, non modificabili se non in stati patologici

Principali vie di entrata di sostanze chimiche tossiche

Apparato gastroenterico

1. Orale

(sublinguale rettale)

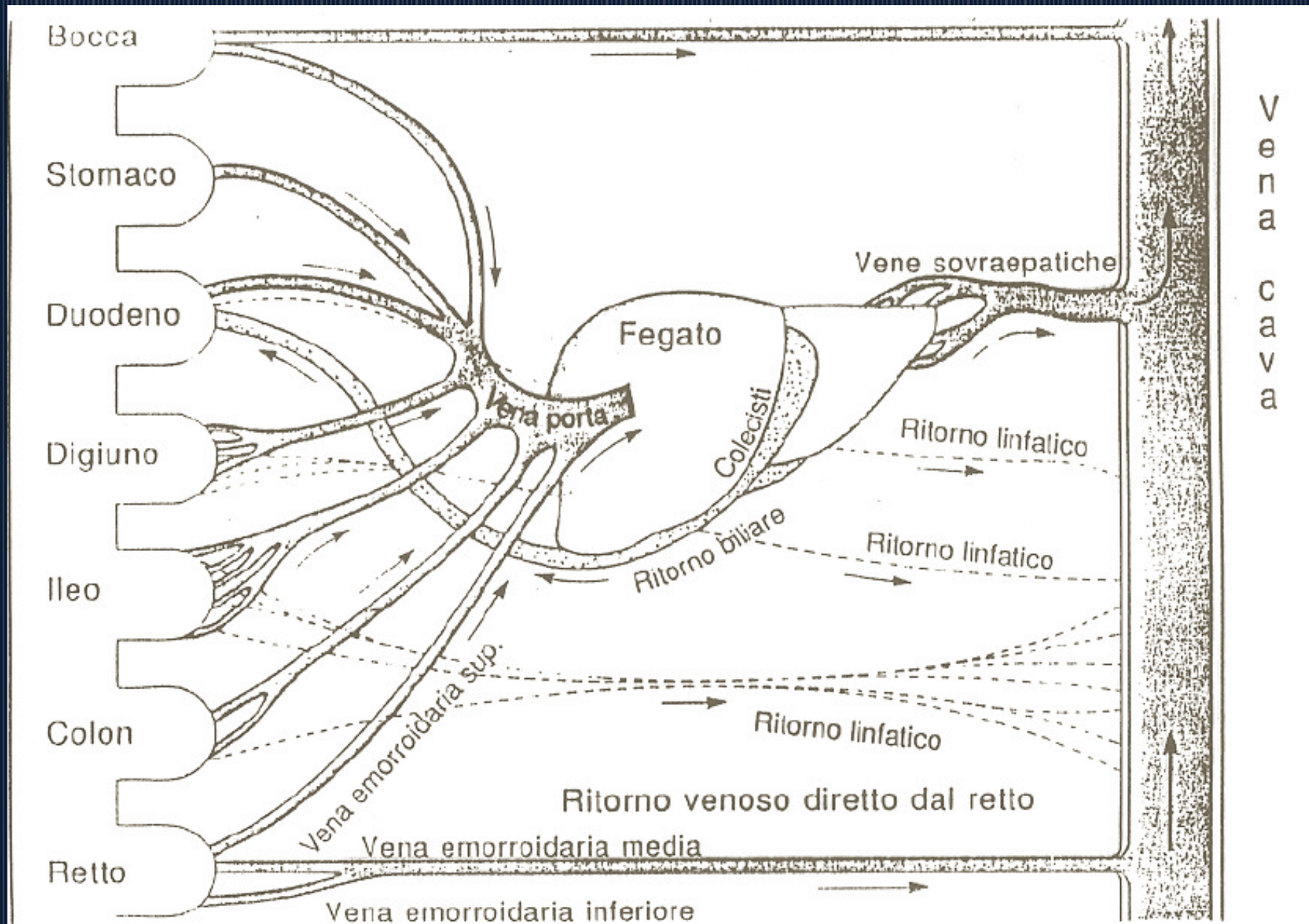
Apparato respiratorio

Apparato tegumentario

(cute e annessi cutanei)



Schema della circolazione sanguigna dell' app. gastroenterico



ASSORBIMENTO POLMONARE

- Molto importante dal punto di vista tossicologico (gas nervini, CO, solventi, particolato)
- Alta superficie di scambio alveolare: 100-200 m² nell'uomo (come intestino tenue)
- Epitelio alveolare monostratificato e sottile
- Ampia superficie capillare (80 m²) ed elevata perfusione ematica (2,5 l/min; intestino tenue 1 l/min)



**Assorbimento molto efficiente
per gas e vapori**

- La lipofilia è meno discriminante rispetto all' assorbimento GI perché la velocità di diffusione non è il passaggio limitante la velocità di assorbimento polmonare dei gas:
 - ✓ gas e vapori sono in genere sufficientemente lipofili
 - ✓ l' epitelio alveolare è molto sottile
 - ✓ l' elevato flusso ematico assicura una rapida rimozione del gas passato nel sangue ⇒ mantenimento di un gradiente di concentrazione tra aria alveolare e sangue

Fattori protettivi. La mucosa naso-tracheale è coperta da un film fluido \Rightarrow vengono trattenute molecole altamente idrosolubili o altamente reattive (es. formaldeide)

Molti gas e vapori non vengono metabolizzati in quantità significative e vengono escreti per via polmonare.

Assorbimento ed eliminazione avvengono perciò nella stessa sede.

In presenza di adeguate concentrazioni nell'aria inspirata si può raggiungere quindi dopo un certo periodo di tempo un vero equilibrio, durante il quale la velocità di assorbimento è uguale alla velocità di eliminazione.

AEROSOL

Sospensioni di polveri o liquidi

- **Deposizione**
- Il punto di deposizione delle particelle in sospensione lungo l'albero respiratorio dipende dalla loro velocità di sedimentazione, e quindi dalle dimensioni delle particelle.
- Tanto più piccole sono le particelle tanto più in profondità penetrano nell'albero respiratorio.
- Particelle con diametro $< 1 \mu\text{m}$ vengono in buona parte esalate senza depositarsi.

Le particelle con diametro $> 5 \mu\text{m}$ si depositano soprattutto nella regione nasofaringea:

- ✓ espulsione
- ✓ trasporto ciliare alla bocca e assorbimento GI
- ✓ assorbimento nel sangue tramite l'epitelio nasale

Particelle con diametro 2-5 μm si depositano principalmente nella regione tracheo-bronchiale:

- ✓ rimozione da parte dell'epitelio ciliare
- ✓ espulsione o assorbimento (v. sopra)

Particelle con diametro $\sim 1 \mu\text{m}$ si depositano principalmente negli alveoli:

- ✓ Rimozione verso la regione tracheo-bronchiale
- ✓ Fagocitosi da parte dei macrofagi che poi migrano verso la regione tracheo-bronchiale \Rightarrow reazione infiammatorio-proliferativa (amianto)
- ✓ Rimozione linfatica

ASSORBIMENTO TRANSCUTANEO

- La cute integra è un'ottima barriera verso molti agenti chimici.
- Tuttavia sostanze sia **gassose** che **liquide** possono essere assorbite attraverso la cute in quantità sufficiente a dare tossicità sistemica.
- L' assorbimento avviene principalmente per diffusione
- La superficie assorbente varia in relazione alla specie e agli annessi cutanei.
- Importante in tossicologia.

DISTRIBUZIONE

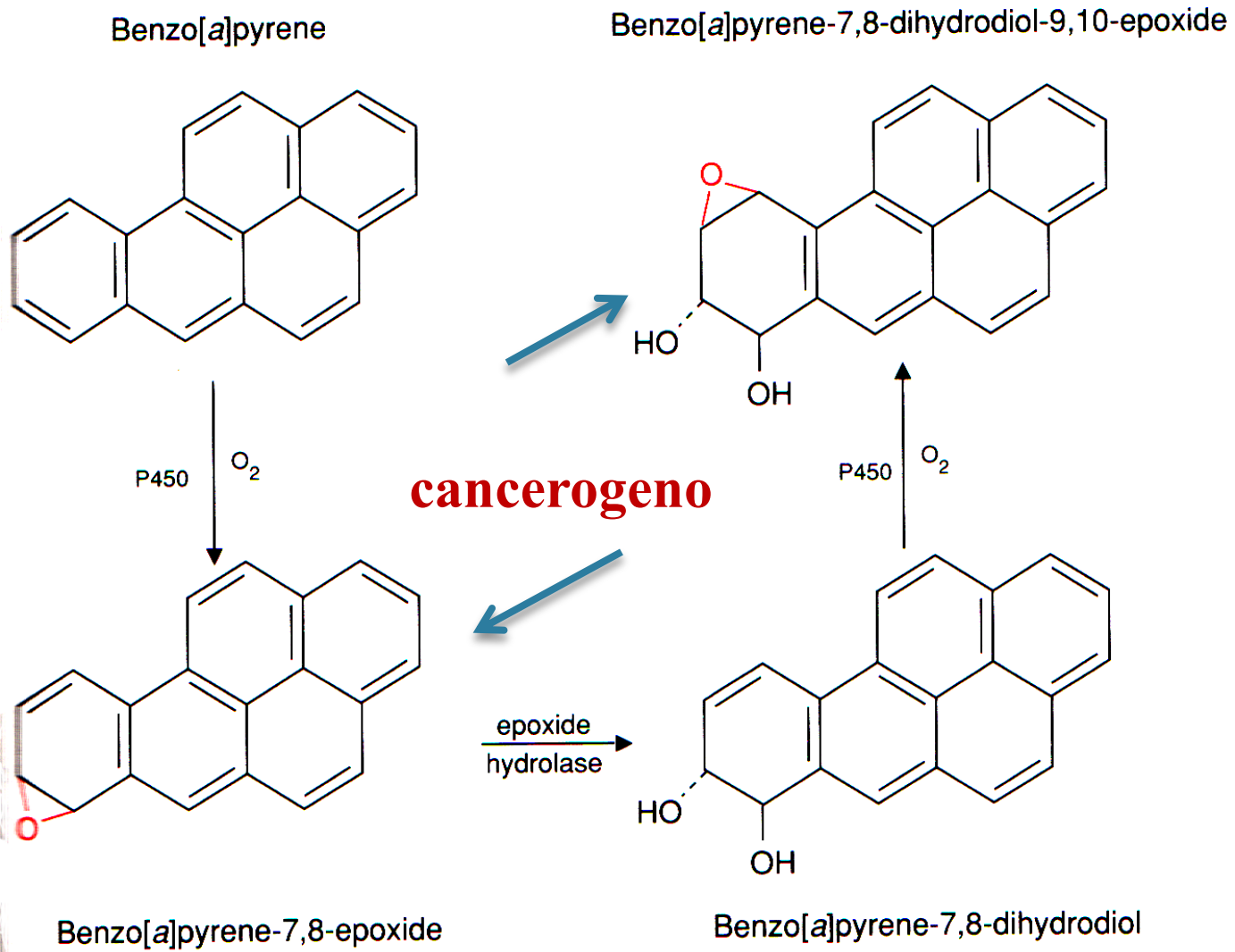
- La distribuzione è quel processo che permette alla sostanza una volta assorbita di raggiungere i vari distretti dell'organismo in concentrazioni e in tempi diversi.

Il metabolismo

- **Per metabolismo degli xenobioti, intendiamo le trasformazioni (chimiche) a cui vanno incontro, una volta assorbiti, ad opera di enzimi appartenenti al corredo genico dell'organismo.**
- **La degradazione (o metabolismo presistemico) è una trasformazione chimica del farmaco operata e da enzimi non appartenenti al corredo genico dell'organismo oppure da agenti chimico-fisici.**

Molti xenobiotici (dotati o meno di attività propria) sono trasformati in composti potenzialmente tossici dal metabolismo \Rightarrow **bioattivazione**; es.: benzene, IPA, idrocarburi alogenati, aflatossine.

- I metaboliti tossici possono essere ulteriormente metabolizzati, con formazione di composti non tossici (detossificazione)



- Il metabolismo degli xenobiotici è estremamente importante in Tossicologia, poiché può avere sia un effetto protettivo (eliminazione e/o diminuzione dell'affinità dello xenobiotico vs recettore) sia un effetto dannoso (formazione di metaboliti tossici).

Induzione enzimatica

- ◎ Numerose sostanze possono indurre l'aumento della sintesi degli enzimi metabolizzanti, sia di fase I che di fase II.
- ◎ Gli induttori possono essere suddivisi in classi, in dipendenza del *pattern* di induzione.
- ◎ Alcune classi inducono un aumento della sintesi di numerosi enzimi metabolici. Altre classi sono induttori più selettivi; in genere, comunque, un induttore stimola la sintesi di più di un enzima metabolizzante.

- ◎ Induttori 'ad ampio spettro' come il **fenobarbital** determinano un'ipertrofia epatica e proliferazione del reticolo endoplasmatico ⇒ aumento generalizzato della sintesi proteica nel fegato (regione centro-lobulare) ⇒ aumento di numerosi enzimi metabolizzanti.
- ◎ **Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)**: inducono l'aumento della sintesi di alcuni isozimi CYP450 (soprattutto CYP1A1), con elevata capacità catalitica verso gli induttori, e, in misura minore, di altri enzimi (epossido idrolasi, UDP-glucuronosiltransferasi, glutatione-S-transferasi).
- ◎ Altri induttori importanti sono: pesticidi alogenati (DDT, esaclorobenzene ecc.); policlorobifenili (PCB) e polibromobifenili (PBB); diossine clorurate (in particolare TCDD); steroidi.

- ◎ E' stata proposta la classificazione degli induttori in 2 classi, in dipendenza degli enzimi indotti e del meccanismo dell'induzione:
1. **Induttori bifunzionali** (TCDD, IPA e altri): inducono sia enzimi di fase I che enzimi di fase II;
 2. **Induttori monofunzionali** (difenoli, tiocarbammati, isotiocianati ed altri): inducono **prevalentemente** enzimi di fase II (glutathione-S-transferasi, UDP-glucuronosiltransferasi) e il NADPH-chinone reduttasi, che viene assimilata agli enzimi di fase II per il suo effetto detossificante).

Effetti dell'induzione enzimatica

- ◎ **Tossici** che agiscono con **meccanismo specifico**, mediato dall'interazione con recettori \Rightarrow diminuzione della tossicità (es. riduzione della tossicità degli inibitori organofosforici dell'AChE).
- ◎ Composti attivati a **metaboliti tossici** (che agiscono con meccanismo non specifico) \Rightarrow l'induzione può aumentare o diminuire la tossicità, in dipendenza dell'**effetto complessivo** dell'induttore sull'attività degli enzimi attivatori e degli enzimi detossificanti.

◎ Composti endogeni:

- ✓ aumento dell'eliminazione \Rightarrow **possibili stati carenziali**. Es., osteomalacia da antiepilettici per aumento della formazione del 25-idrossiderivato della vitamina D, inattivo.
- ✓ possibile risposta omeostatica dell'organismo con conseguenze dannose. Es. aumento dell'eliminazione della tiroxina per aumento della sua coniugazione con acido glucuronico \Rightarrow aumento dei livelli di TSH \Rightarrow neoplasie follicolari (nel ratto).

Inibizione enzimatica

- ◎ Gli inibitori enzimatici agiscono diminuendo la trasformazione metabolica di altri xenobiotici da parte dell'enzima inibito, senza modificare la sintesi proteica*.
- ◎ Gli inibitori sono in genere più selettivi degli induttori poiché inibiscono solo un enzima (o un isoenzima) o isoenzimi strettamente correlati.

*** gli inibitori della sintesi proteica (in generale) possono essere considerati inibitori enzimatici**

Altri fattori che influenzano la capacità metabolica individuale

- ◎ Specie
- ◎ Razza
- ◎ Età: la capacità metabolica (in generale) è bassa alla nascita, aumenta fino ad un massimo nell'età adulta per poi decrescere in vecchiaia.
- ◎ Fattori patologici. Malattie epatiche (cirrosi, epatiti, epatomi): due effetti contrastanti: 1) diminuzione della capacità metabolizzante, soprattutto del metabolismo ossidativo (anche per alterazioni del flusso ematico); 2) ipoalbuminemia (l'albumina viene prodotta nel fegato) \Rightarrow aumento della quota di xenobiota non legata \Rightarrow aumento della velocità del metabolismo. L'effetto globale dipende dall'entità del legame all'albumina e dal coefficiente di estrazione epatico \Rightarrow effetto poco prevedibile.

◎ Alimentazione

- ✓ Presenza di induttori (es. IPA da combustione, Brassicacee ecc.) o inibitori (es. flavonoidi del succo di pompelmo).
- ✓ *Stati carenziali di minerali presenti negli enzimi (Fe, Cu, Zn) o che ne regolano l'attività (Ca, Mg).*
- ✓ *Stati carenziali di vitamine (C, E, gruppo B): diminuzione di cofattori enzimatici; alterazione dello status energetico e redox delle cellule.*

Vie di eliminazione degli xenobioti