

Elementi di tossicologia

TBA



TOSSICOLOGIA

La tossicologia può definirsi come quella branca delle discipline mediche che studia la natura, le proprietà, le dosi e gli effetti, 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.

Alcuni concetti di tossicologia

- Tossicità acuta, subacuta, cronica subcronica
- Tossicità immediata e ritardata
- Tossicità locale e sistemica
- Effetti tossici reversibili ed irreversibili

Intossicazione

L'elemento che differenzia l'intossicazione da altre alterazioni dello stato fisiologico, causate da altra natura (traumatica, infettiva, degenerativa) 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

$$ET_s (i/r) = C_s (b)_{(t)} * R_{(n)} * AF_{(sr)}$$

ET = Effetto Tossico

S = sostanza (chimica)

T = tempo

C = concentrazione

b = biofase

R = numero recettori

AF = Affinità S vs R (forza/tipo di legame/Costante di dissociazione, ecc.)

$$ET_s (i/r) = C_s (b)_{(t)} * R_{(n)} * AF_{(sr)}$$

Tossicocinetica

Tossicodinamica

Soggetto/individuo/popolazione

Fattori che influenzano la risposta tossicologica

- A) **Fattori relativi alla sostanza** (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

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

Filippo Aureolo Paracelso (1493-1541)

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

DL₅₀ (Dose letale 50 o Dose letale media)

**è definita come quella dose CHE
SOMMINISTRATA IN UNA DETERMINATA
SPECIE PER UNA DETERMINATA VIA E' IN
GRADO DI DETERMINARE LA MORTE DEL
50% DEGLI ANIMALI TRATTATI**

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

RELAZIONE DOSE - RISPOSTA

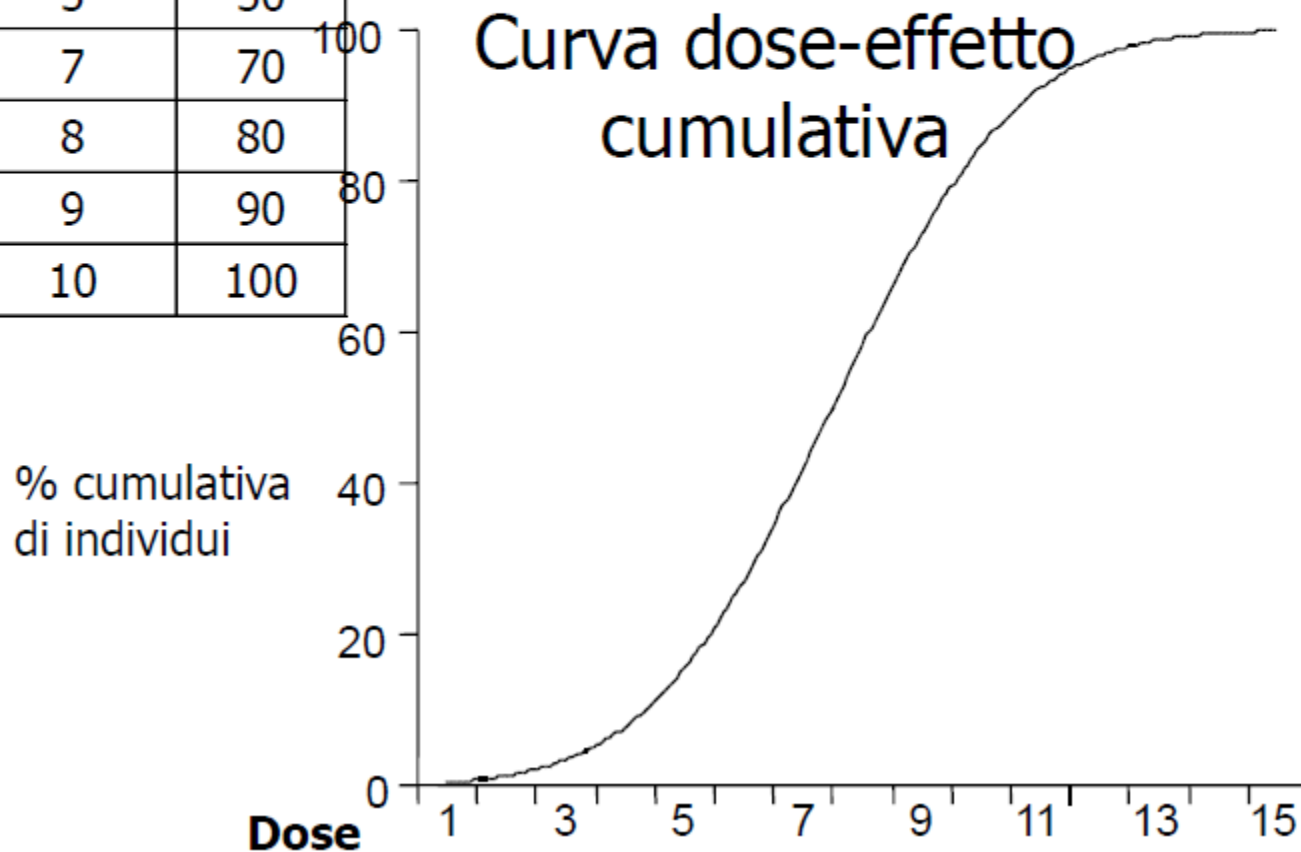
È essenziale che esista un bersaglio con cui l'agente tossico possa interagire perché la risposta tossica avvenga.

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).

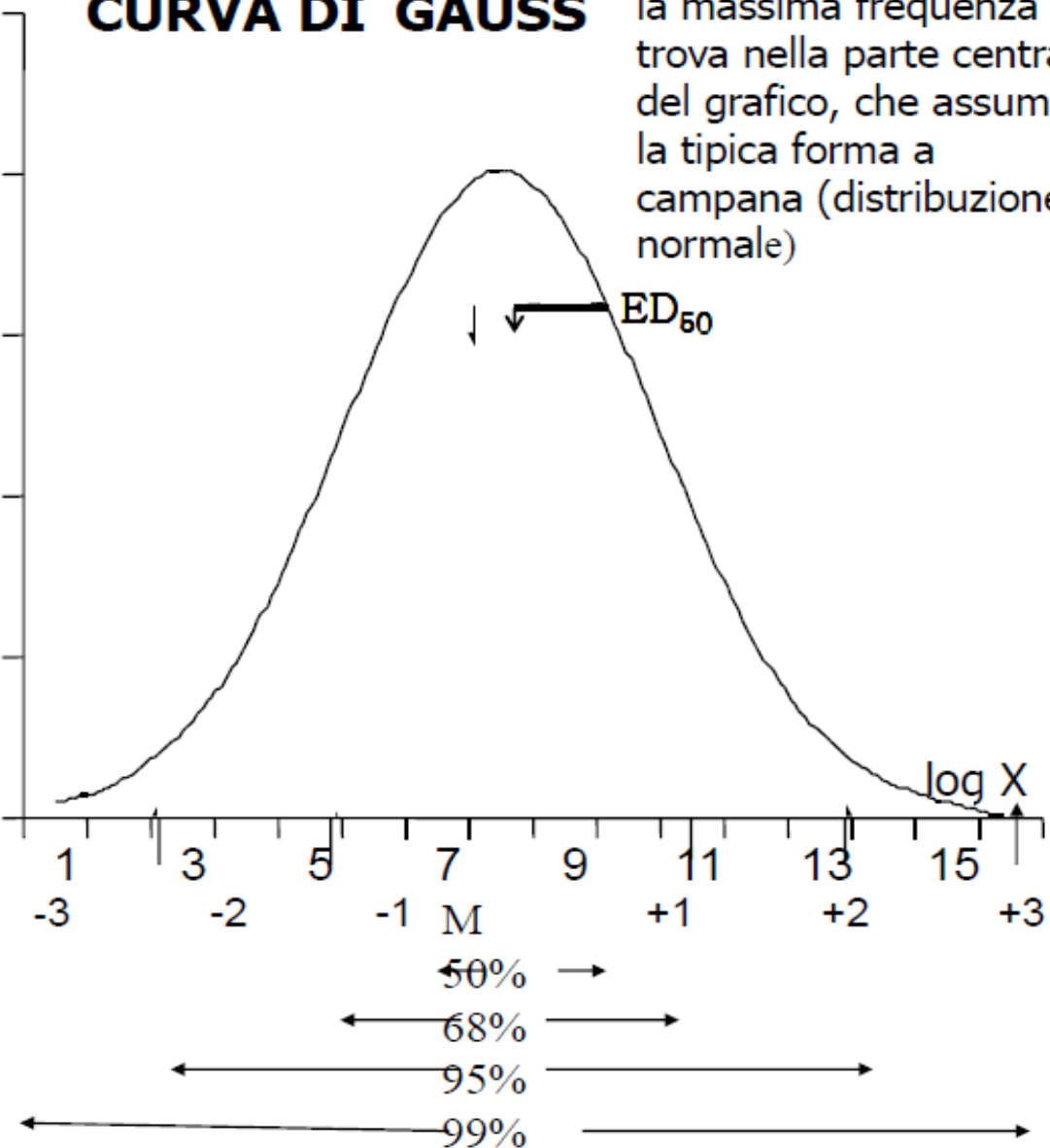
| Dose | No. di individui | No. Rispondenti | % Risposta |
|------|------------------|-----------------|------------|
| 1 | 10 | 0 | 0 |
| 2 | 10 | 1 | 10 |
| 3 | 10 | 3 | 30 |
| 4 | 10 | 5 | 50 |
| 5 | 10 | 7 | 70 |
| 6 | 10 | 8 | 80 |
| 7 | 10 | 9 | 90 |
| 8 | 10 | 10 | 100 |

- 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**.



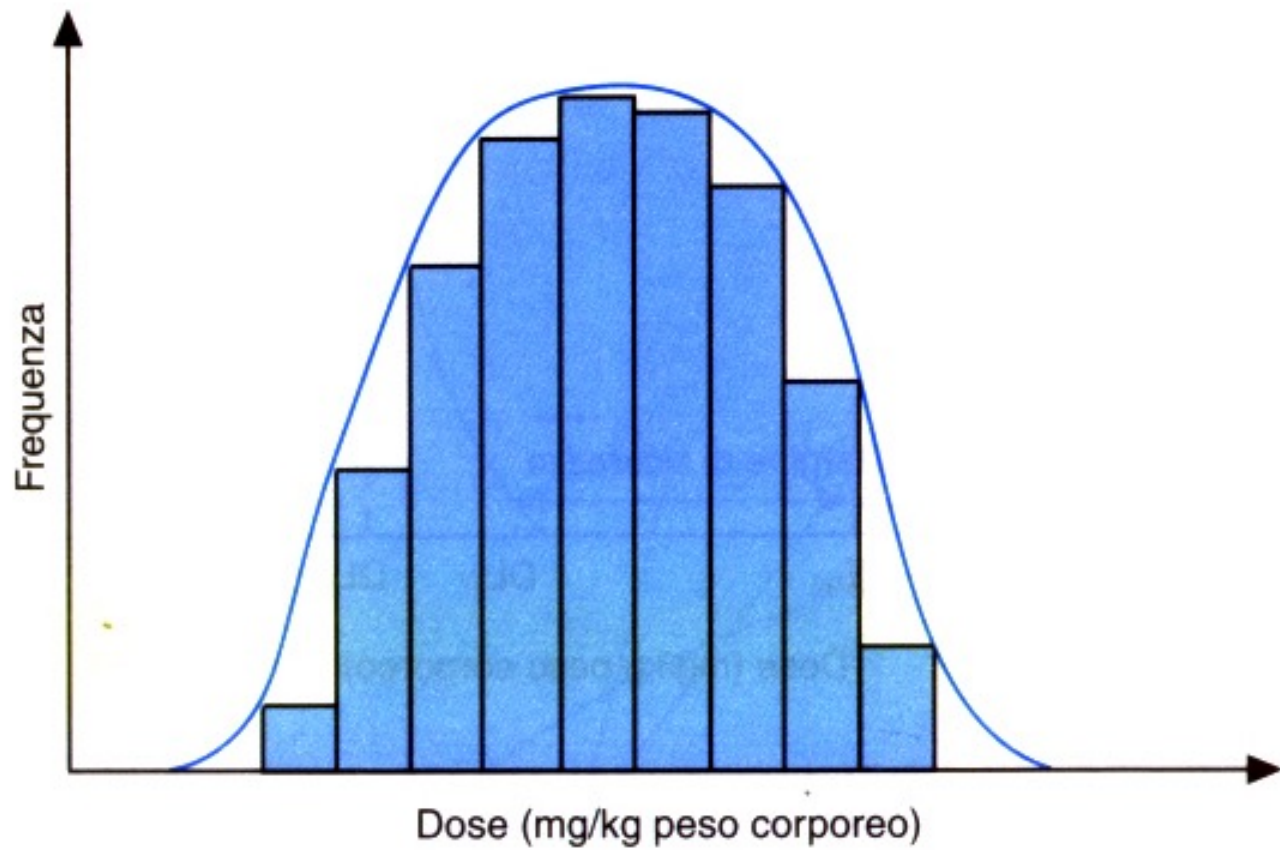
CURVA DI GAUSS

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

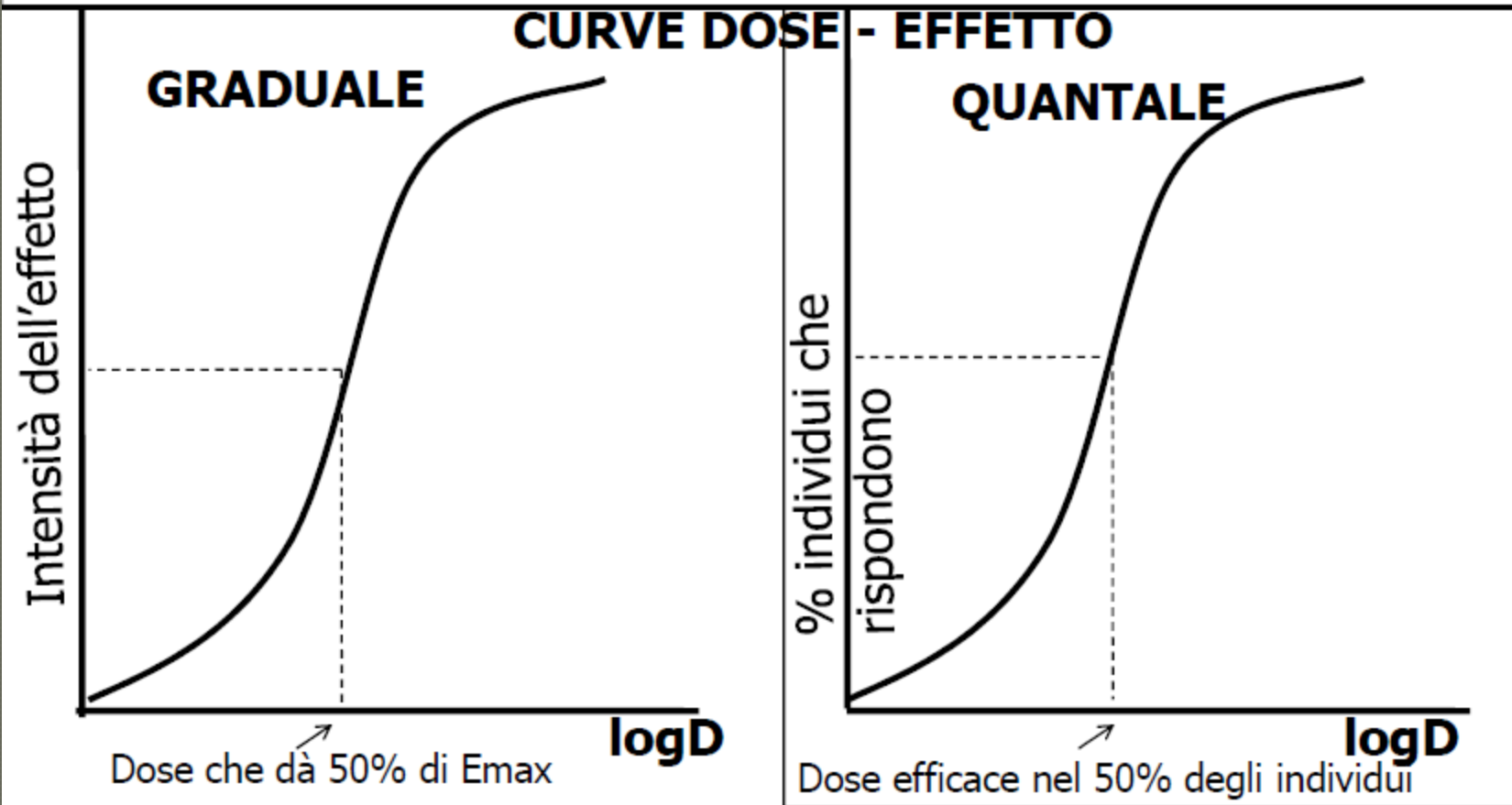


• Relazione dose-effetto in una popolazione di individui con un *endpoint* tutto-o-nulla o quantale. Aumentando progressivamente la dose in ciascun individuo della popolazione, viene identificata la dose minima efficace, che in quel soggetto determina la risposta tutto-o-nulla (dose soglia).

• Nel grafico si osserva la **distribuzione** della frequenza delle dosi soglia nella popolazione esaminata.



- 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.



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 DL₅₀ ottenute in varie specie animali

Classificazione delle sostanze tossiche in relazione al loro potenziale tossico

| Livello di Tossicità | Esempio | DL₅₀ (mg/kg) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Leggermente tossico (5-15 g/kg) | Etanolo | 8.000 |
| Moderatamente tossico (0,5-5 g/kg) | Cloruro di sodio | 4.000 |
| | Solfato ferroso | 1.500 |
| | Malathion | 1.300 |
| | Metanolo | 1.000 |
| Molto tossico (50-500 mg/kg) | Acido acetilsalicilico | 300 |
| | Acetaminofene | 300 |
| | Diazinone | 200 |
| | Fenobarbitale | 150 |
| | Imipramina | 65 |
| Estremamente tossico (5-50 mg/kg) | Teofillina | 50 |
| | Difenidramina | 25 |
| Super tossico (<5 mg/kg) | Cianuro di potassio | 3 |
| | Metotressato | 3 |
| | Stricnina | 2 |
| | Nicotina | 1 |
| | Digossina | 0.2 |
| | d-Tubocurarina | 0.05 |
| | Tetrodossina | 0.01 |
| | TCDD (diossina) | 0.001 |
| | Tossina botulinica | 0.00001 |

Unità di misura

◉ Dose

◉ Concentrazioni

- Cane 20 kg
- Dose 10 mg/kg per iv farmaco A
- Farmaco A in soluzione al 2%
- Quanti ml o cc della soluzione prelevo per somministrare?
- Dose per peso = quantità totale
- ~~2% = 2g/100ml = 2000mg/100ml~~
- 200 mg: x = 20mg:1ml

- Se del farmaco A ho due preparazioni, una al 2% e una al 10% quale delle due preferisco?

- Mangime con vitamina A 1000 ppm
- (peso sacco 10Kg)

Vacche peso medio 400Kg (30 animali).
Razione giornaliera 50 mg/kg per vacca
Somministrare per una settimana.
Quanti sacchi faccio comprare?

ppm = mg/kg

Ppb = microg/kg

Ppt = nanog/kg

$$\mathbf{ET}_s(\mathbf{i}/\mathbf{r}) = \mathbf{C}_s(\mathbf{b})_{(t)} * \mathbf{R}_{(n)} * \mathbf{AF}_{(sr)}$$

A) Fattori relativi alla sostanza

1) Dose

2) Struttura molecolare

3) Meccanismo d'azione

2) La struttura molecolare

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

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.

TOSSICOCINETICA

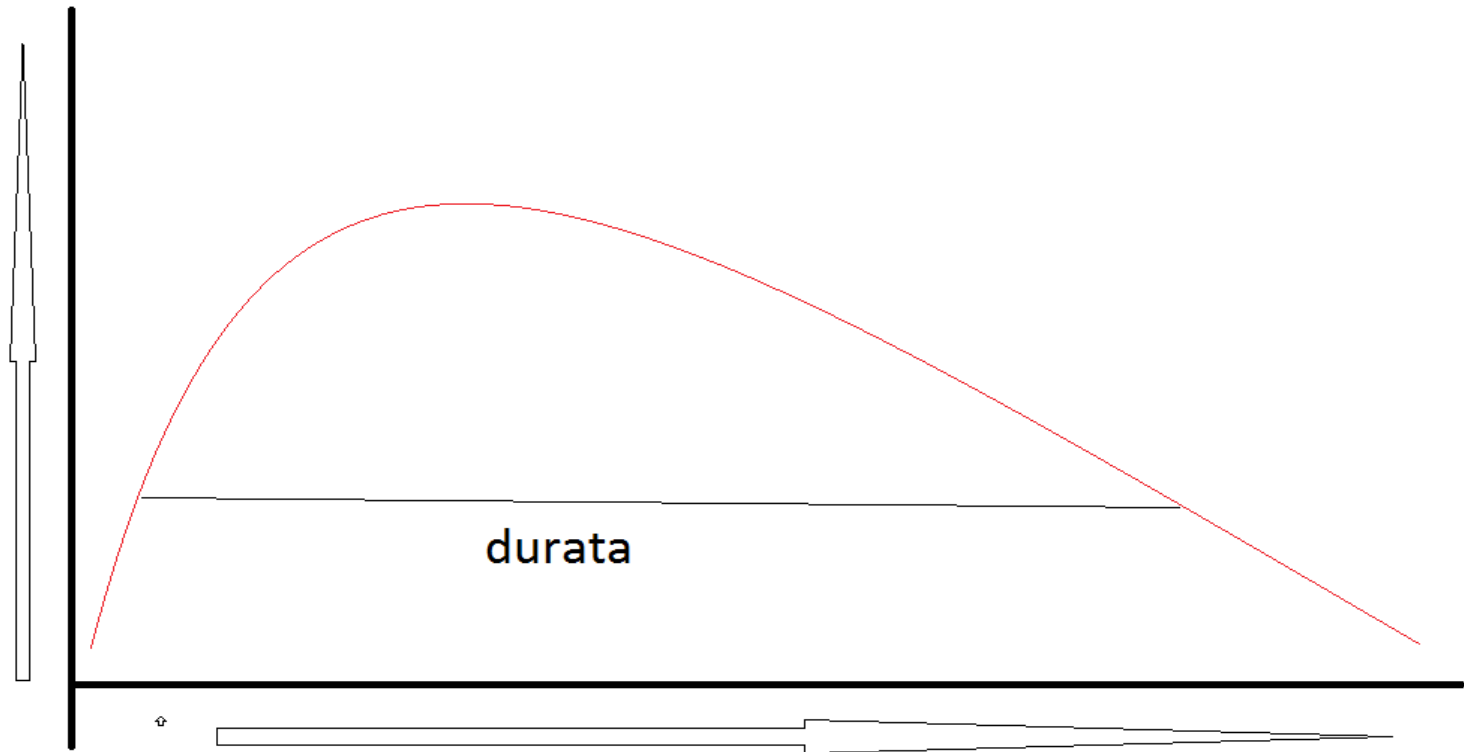
- Descrive i processi di **assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME)** delle sostanze potenzialmente tossiche.
- L'assorbimento è il processo tramite cui la sostanza penetra nell' organismo dal sito di esposizione (via orale) al sangue (circolazione sistemica).
- La distribuzione è il processo di passaggio dal sangue ai vari organi e tessuti.

Relazione tra concentrazione, tempo ed effetto

In genere l'effetto di una sostanza potenzialmente tossica è proporzionale alla sua concentrazione nel sito o nei siti in cui sono presenti "Recettori" (Biofase). Anche il tempo di permanenza nella Biofase è correlabile all'effetto tossico.

- Dato che la concentrazione in un organo è in genere proporzionale alla concentrazione plasmatica, l'effetto tossico è proporzionale a quest'ultima (in genere **misurabile**).
- Per quasi tutti i tossici esiste una concentrazione minima (misurabile), al di sotto della quale non si ha effetto (**osservabile**).

Tossicocinetica



La tossicocinetica studia le variazioni di concentrazioni del tossico nel sangue in funzione del tempo. Questi sono il risultato dei processi di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo e Eliminazione

$$\mathbf{ET}_s(\mathbf{i}/\mathbf{r}) = \mathbf{C}_s(\mathbf{b})_{(t)} * \mathbf{R}_{(n)} * \mathbf{AF}_{(sr)}$$

Diffusione degli xenobiotici nell'organismo

- Il movimento degli **xenobiotici** nei fluidi biologici e attraverso le membrane biologiche avviene **principalmente** per diffusione (passiva).
- Il passaggio attraverso le membrane è il passaggio limitante la velocità di diffusione globale. La diffusione avviene secondo la **legge di Fick**:
 - Flusso molare (moli/sec) = $(c_1 - c_2) \times D \times A/d$
 - $c_1 - c_2$ = gradiente di concentrazione (moli/l)
 - D = coefficiente di diffusione (cm^2/sec)
 - A = area (della membrana) (cm^2)
 - d = spessore (della membrana) (cm)

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.

Fattori che condizionano la distribuzione

- peso molecolare
- caratteristiche chimico-fisiche della sostanza
- legame alle proteine plasmatiche
- perfusione tissutale
- composizione dei tessuti
- presenza di barriere
- condizioni del soggetto

Il metabolismo

- Per **metabolismo** intendiamo le trasformazioni (chimiche) a cui va incontro lo xenobiota, una volta assorbito, ad opera di enzimi appartenenti al corredo genico dell'organismo.
- La **degradazione** (o **metabolismo presistemico**) è invece una trasformazione chimica operata e da enzimi non appartenenti al corredo genico dell'organismo oppure operata da agenti chimico-fisici.

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

Perché vengono metabolizzati?

- Il metabolismo fa sì che i prodotti del metabolismo (metaboliti) siano idrosolubili (eliminabili con l'urina).
- Gli enzimi metabolizzanti sono in genere poco specifici, metabolizzano cioè molti substrati diversi (ma con un dominio strutturale comune).
- Alcuni enzimi sono deputati solo al metabolismo dei xenobiotici, altri sono coinvolti anche nella sintesi o metabolismo di composti endogeni.
- L'organo più ricco di enzimi metabolizzanti è il fegato. Altri organi o tessuti con significativa capacità metabolica sono i polmoni, i reni, il sangue.
- Alcuni tessuti hanno un'elevata concentrazione di enzimi metabolizzanti (mucosa nasale, cristallino), ma il loro contributo al metabolismo sistemico è pressoché nullo dato il loro piccolo volume.

Principali reazioni metaboliche

Principio attivo

Reazioni di fase I
OSSIDAZIONE
RIDUZIONE
IDROLISI

Metaboliti di fase I

-OH
-COOH
-NH₂
-SH

Reazioni di fase II
CONIUGAZIONE

Metaboliti coniugati

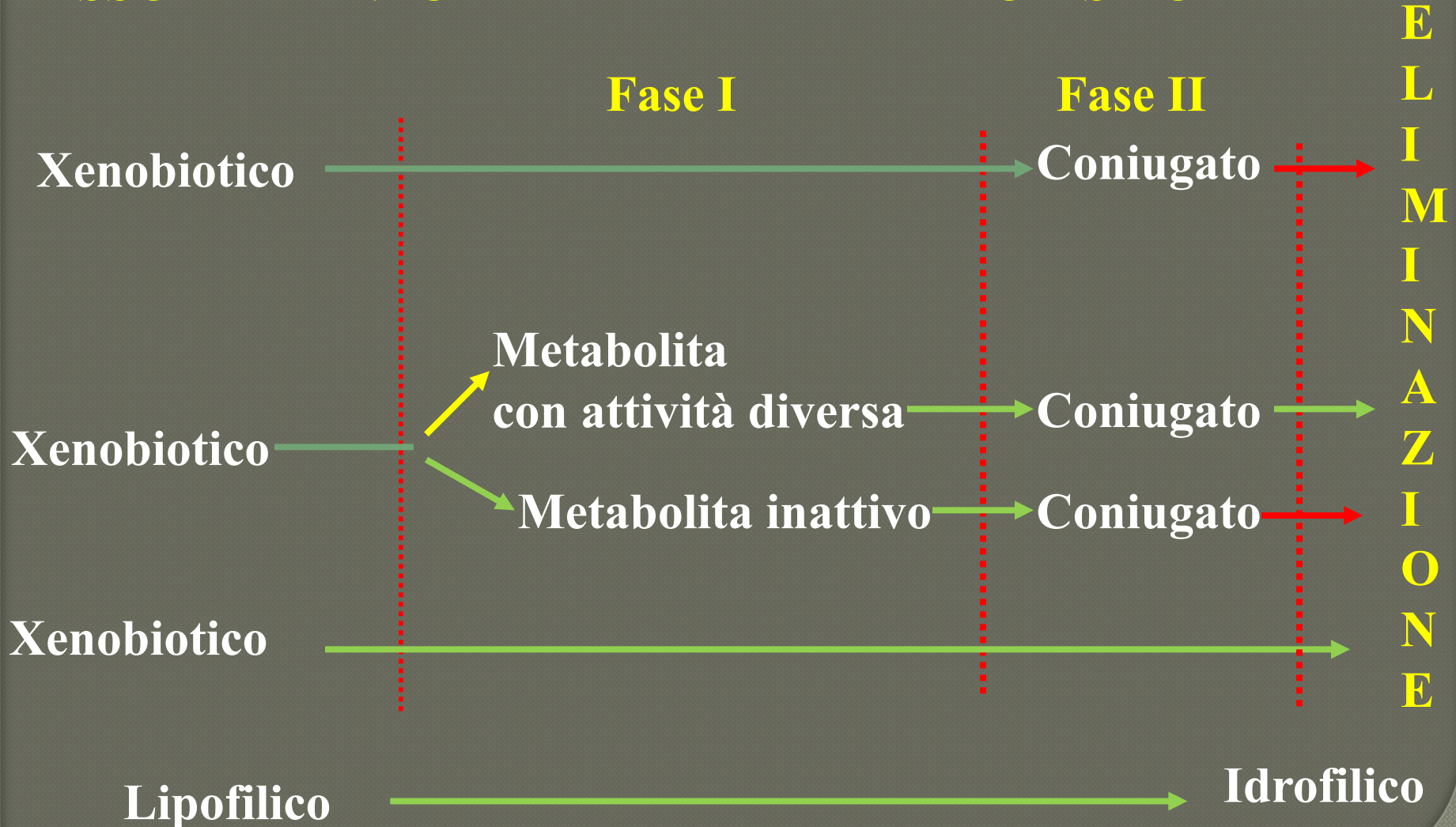
ELIMINAZIONE

ELIMINAZIONE

BIOTRASFORMAZIONE degli XENOBIOTICI

ASSORBIMENTO

METABOLISMO



Reazioni di fase I o di funzionalizzazione

- Sono le reazioni di idrolisi, riduzione, **ossidazione**.
- Portano in genere all'introduzione o smascheramento di un gruppo nucleofilo (-OH, -NH₂, -SH, -COOH).
- Ciò causa solo un modesto aumento dell'idrofilia. Tuttavia, il gruppo funzionale nucleofilo fornisce un punto di attacco per le reazioni di fase II.
- Le reazioni di fase I determinano **in genere** perdita dell'attività tossicologica (modificazione della struttura chimica e della capacità di interagire con il recettore). In alcuni casi, tuttavia, i prodotti delle reazioni di fase I sono biologicamente attivi. **I pro-farmaci sono attivati dalle reazioni di fase I.**
- Nelle reazioni di fase I, soprattutto le reazioni di ossidazione, si possono formare metaboliti tossici.

Enzimi del metabolismo degli xenobiotici

| Tipi di reazioni | Enzima |
|---------------------------------------|---|
| Fase I Ossidazione | Citocromo P450 Alcol deidrogenasi Aldeide deidrogenasi Monossigenasi flaviniche Monoaminossidasi |
| Riduzione | Chinone reductasi (DT diaforasi) Citocromo P450 reductasi |
| Idrolisi | Epossido idrolasi |
| Fase II Coniugazione | UDP glucuronil transferasi Solfotransferasi N-acetil transferasi Metiltransferasi Coniugazione con amminoacidi Glutathione transferasi |

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

- ① I metaboliti tossici possono essere ulteriormente metabolizzati, con formazione di composti non tossici (detossificazione)

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DELLE SOSTANZE TOSSICHE (XENOBIOTI)

- Le reazioni chimiche con le quali si attua il metabolismo delle sostanze tossiche esogene sono:

OSSIDAZIONE

RIDUZIONE

IDROLISI

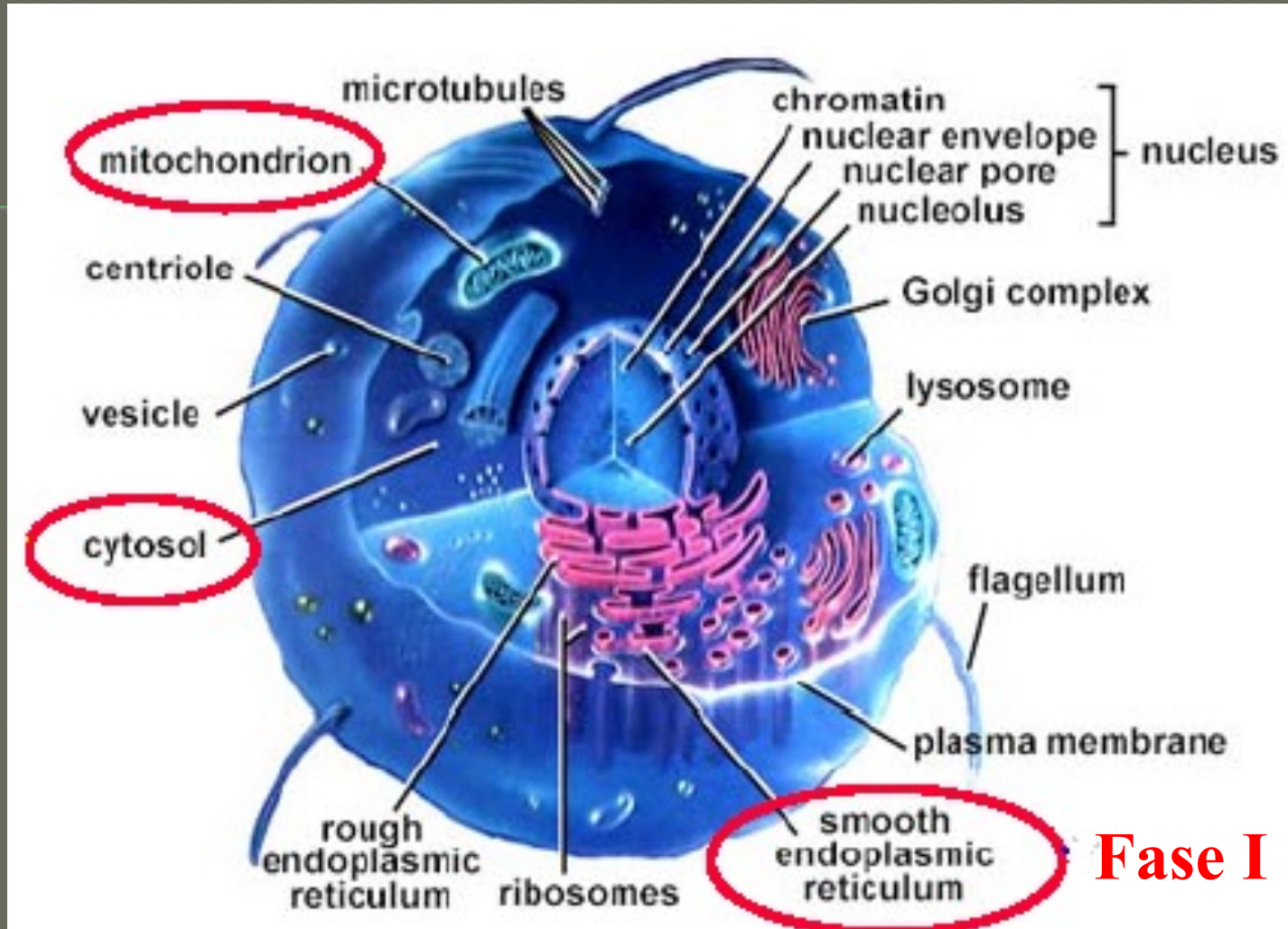
FASE I (Citocromo P450)

CONIUGAZIONE

FASE II

- Individui con patologie epatiche possono avere dei problemi di metabolizzazione.

Fase I



Fase II

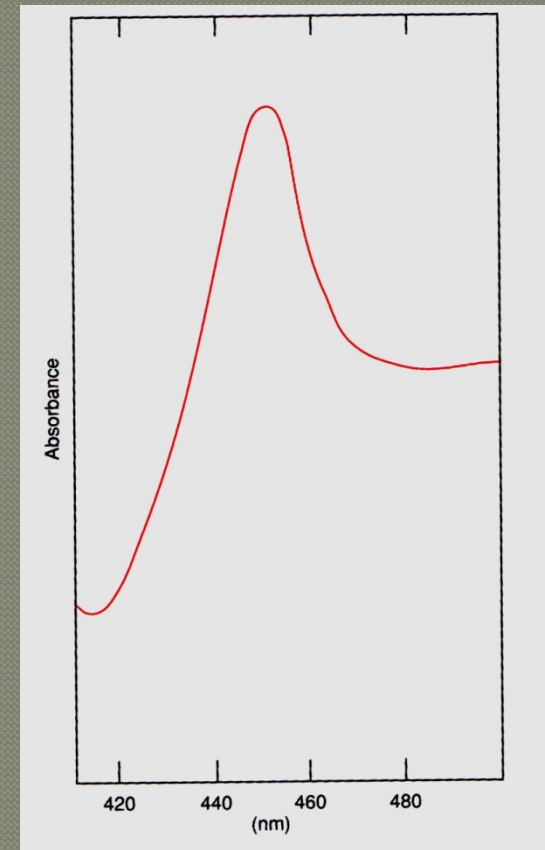
Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo **eme**, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico. Producono una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a **450 nM**.

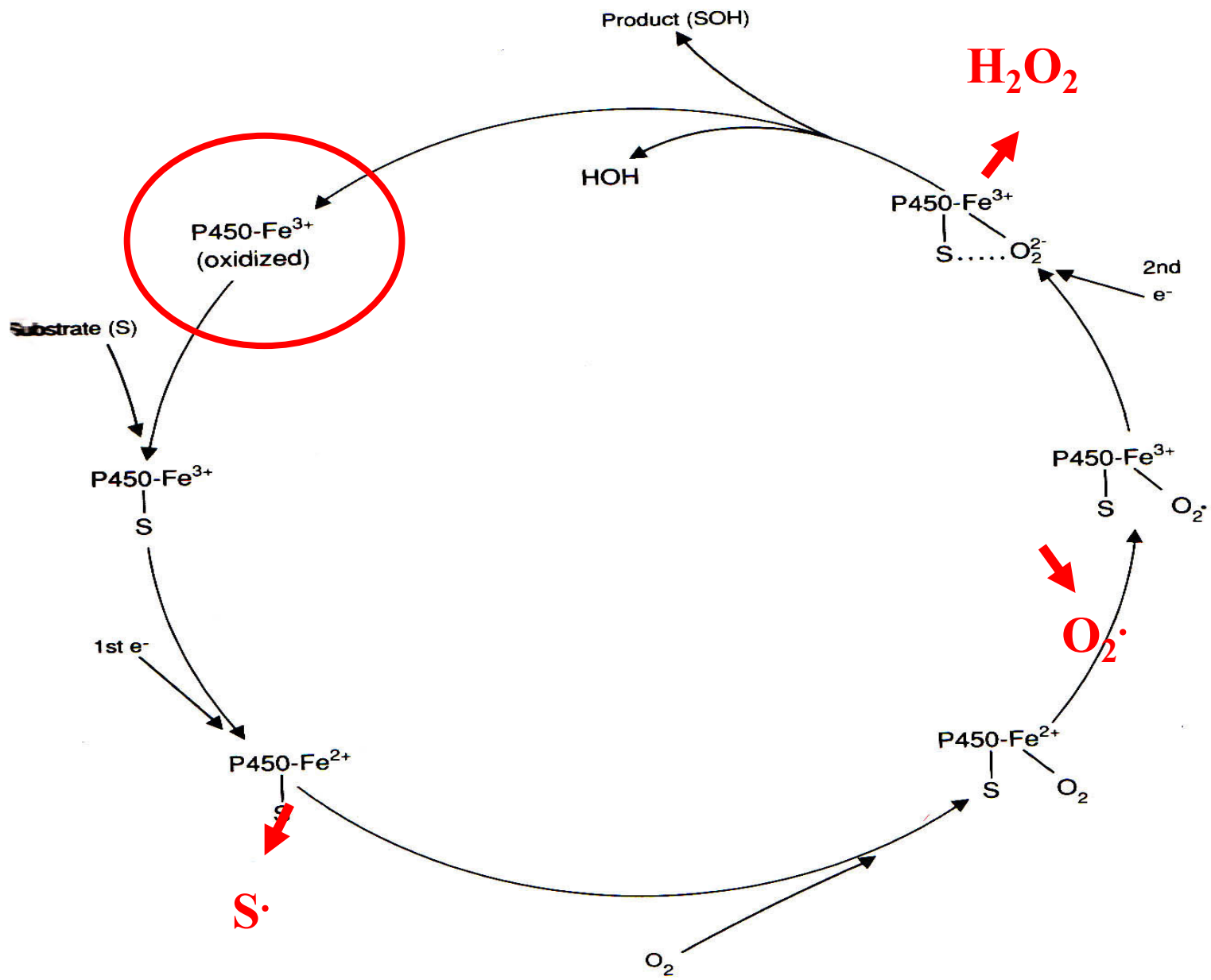


Il Cyt P450
assorbe a 450 nm
quando il Ferro è
nello stato
ridotto (Fe²⁺)
e legato al CO
(monossido di
carbonio)



SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

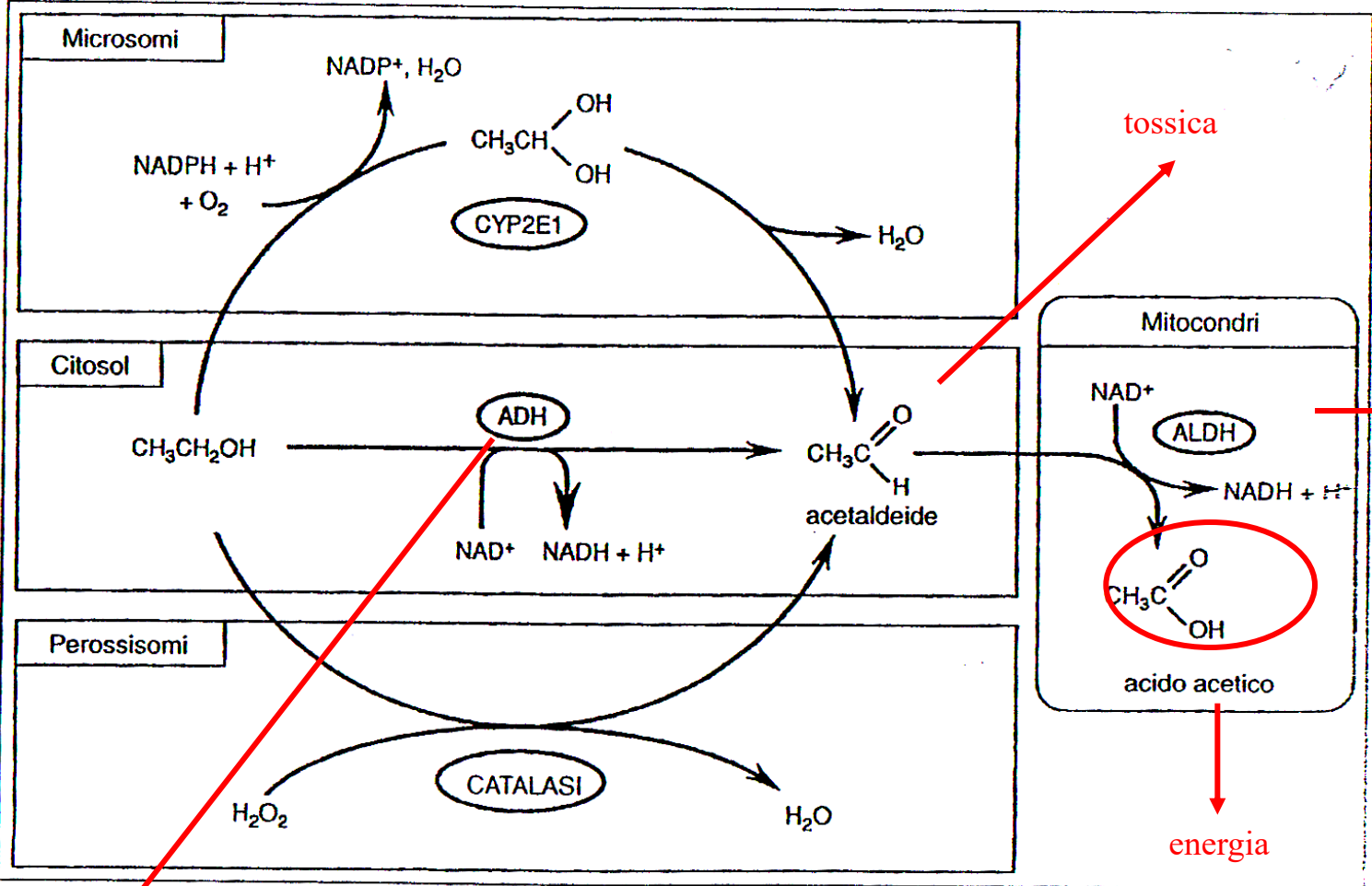
- La famiglia del gene P450 (CYP) si è differenziata (in miliardi di anni) garantendo il metabolismo di un numero sempre crescente di composti chimici ambientali, tossine alimentari, farmaci.
- La superfamiglia di enzimi che ne è derivata catalizza una varietà enorme di reazioni (ossidazione, riduzione) nei confronti di diversi substrati, differenti dal punto di vista chimico.
- A seconda della somiglianza nella catena di aminoacidi gli isoenzimi sono raggruppati in famiglie e subfamiglie. Attualmente nell'uomo conosciamo 18 famiglie di CYP450, con 42 sottofamiglie e 57 geni codificanti.



Xenobiotici metabolizzati dal citocromo P450

| <i>Reazione</i> | <i>Esempi</i> |
|---|--|
| Ossidrilazione comp. alifatici Ossidrilazione comp. aromatici Formazione di epossidi Dealchilazioni ossidative Deaminazione ossidativa Ossidazione di N o S o P Rimozione di alogeni Ossidazione di alcoli | Acido valproico, pentobarbital Benzopirene, fenobarbital Benzene, benzopirene Fenacetina, morfina, caffeina Anfetamina Cloropromazina, paracetamolo Alotano Alcol etilico |
| Riduzione (bassa [O₂]) | Alotano, CCl₄ |

Metabolismo dell'etanolo

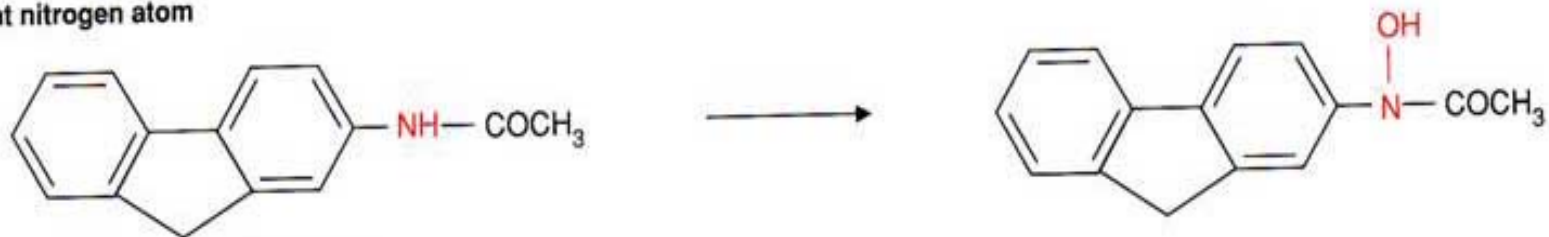


Alcol deidrogenasi

Aldeide deidrogen

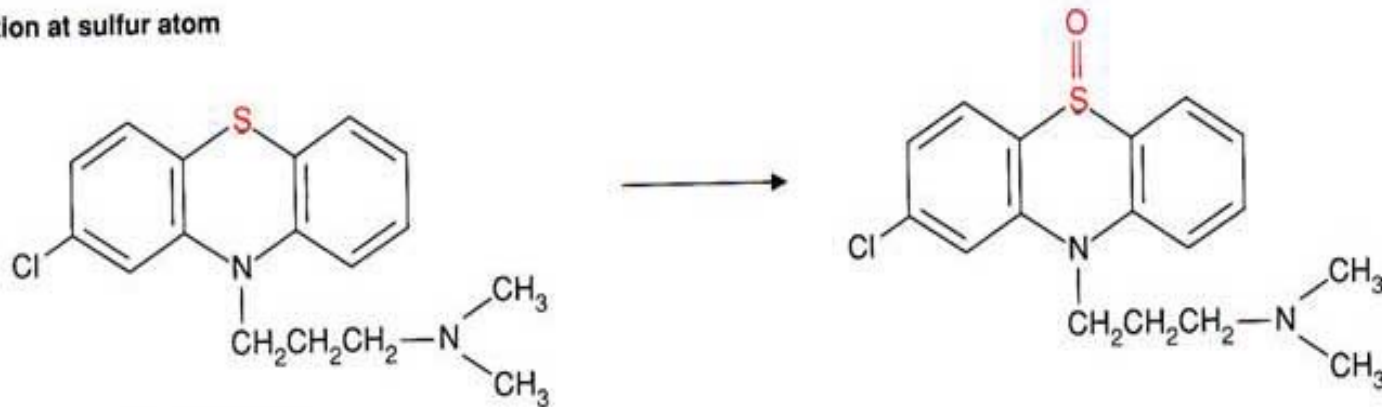
REAZIONI DI OSSIDAZIONE

Oxidation at nitrogen atom



2-Acetylaminofluorene

Oxidation at sulfur atom



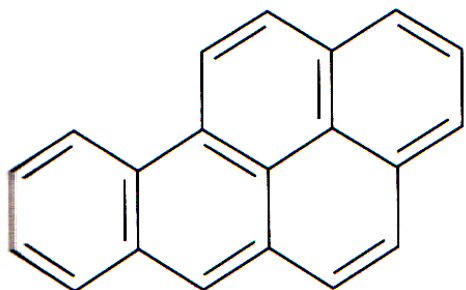
Chlorpromazine

Oxidation at phosphorus atom

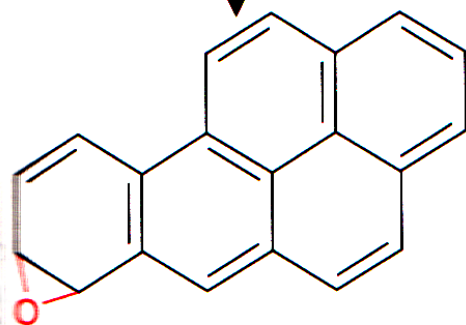


Parathion

Benzo[a]pyrene

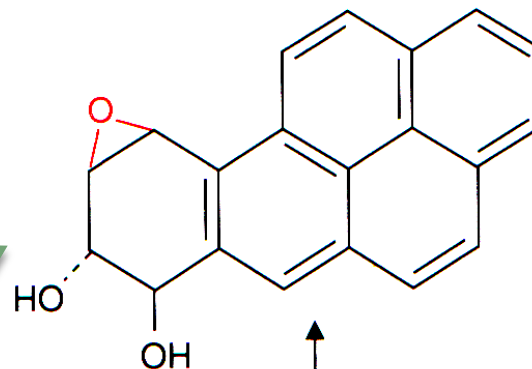


P450
O₂

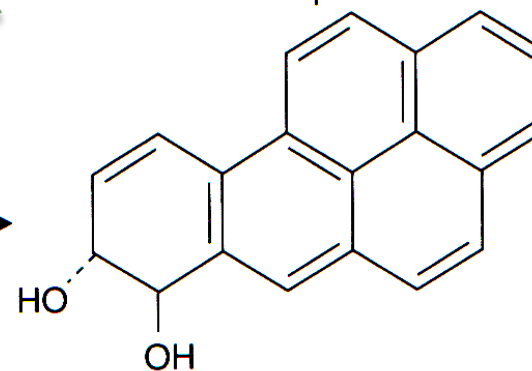


Benzo[a]pyrene-7,8-epoxide

Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide



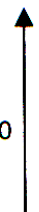
P450
O₂



Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol

epoxide
hydrolase

cancerogeno



Induttori del P450: appartengono a 5 classi, con diverso meccanismo d'azione

- 3-metilcolantrene, benzopirene, diossina, fumo, alimenti cotti a carbone, crocifere → CYP1A1, CYP1A2
- Fenobarbital, DTT → CYP2B1, CYP2B2
- Isoniazide, etanolo → CYP2E1
- Steroidi, antibiotici → CYP3A1, CYP3A2
- Clofibrato, plastificanti → CYP4A1, CYP 4A2, CYP4A3

2) Gli enzimi della fase II catalizzano reazioni biosintetiche che richiedono energia per essere espletate e sono situati nel citoplasma

Queste reazioni convertono sostanze esogene o endogene in composti di PM piu' elevato, provvisti di gruppi idrofili e piu' facilmente eliminabili con le urine, la bile ed altri meccanismi.

Composti endogeni usati per le reazioni di coniugazione sono:

1) l' acido glucuronico

2) i solfati

3) gli aminoacidi

4) i gruppi acetili

5) il glutatione

Il glutathione ridotto (GSH) ha un ruolo di primaria importanza nella detossificazione

E' un tripeptide endogeno presente nel citoplasma e nei mitocondri (concentrazioni millimolari) composto da 3 AA:

1) acido glutammico

2) cisteina

3) glicina

G S H



GSH

I coniugati vengono trasportati fuori dalla cellula e diventano substrati delle gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGTP) che sono sulla porzione esterna della membrana cellulare e che distaccano l'acido glutammico

Si forma così un dipeptide legato alla sostanza xenobiotica che ritorna nella cellula legata alla cisteina

Nella cellula la sostanza viene acetilata (sintesi mercapturica) e definitivamente allontanata dall'organismo per l'ultima escrezione con le feci e le urine

Altri sistemi enzimatici che operano “sintesi protettive”:

- 1) la glicuronil transferasi che catalizza le reazioni di glucurono-coniugazione legando l' acido glicuronico a gruppi funzionali di solito alcoolici o carbossilici**
- 2) la metil-transferasi che opera la metilazione**
- 3) gli enzimi coniuganti la glicina, la glutammina e la taurina con la formazione di peptidi**
- 4) le solfo e acetil transferasi: generano rispettivamente solfati e composti acetilati**
- 5) la rodanasi: detossifica il cianuro catalizzando la sintesi di tiocianati a partire dal tiosolfato**

Capacità metaboliche in funzione della specie

| | |
|------------|----|
| ○ Topo | 66 |
| ○ Ratto | 40 |
| ○ Coniglio | 34 |
| ○ Gatto | 27 |
| ○ Quaglia | 25 |
| ○ Cane | 23 |
| ○ Ovino | 22 |
| ○ Suino | 15 |
| ○ Bovino | 12 |
| ○ Trota | 10 |

Grammi di fegato/kg p.c.

| | |
|------------|-----|
| ● Ratto | 223 |
| ● Cane | 212 |
| ● Gatto | 209 |
| ● Quaglia | 205 |
| ● Topo | 200 |
| ● Coniglio | 185 |
| ● Trota | 174 |
| ● Ovino | 128 |
| ● Suino | 113 |
| ● Bovino | 98 |

Proteine in mg/g di fegato

- **Topo** **801**
- **Coniglio** **565**
- **Ratto** **528**
- **Gatto** **449**
- **Cane** **184**
- **Ovino** **165**
- **Trota** **103**
- **Quaglia** **84**
- **Bovino** **72**
- **Suino** **58**

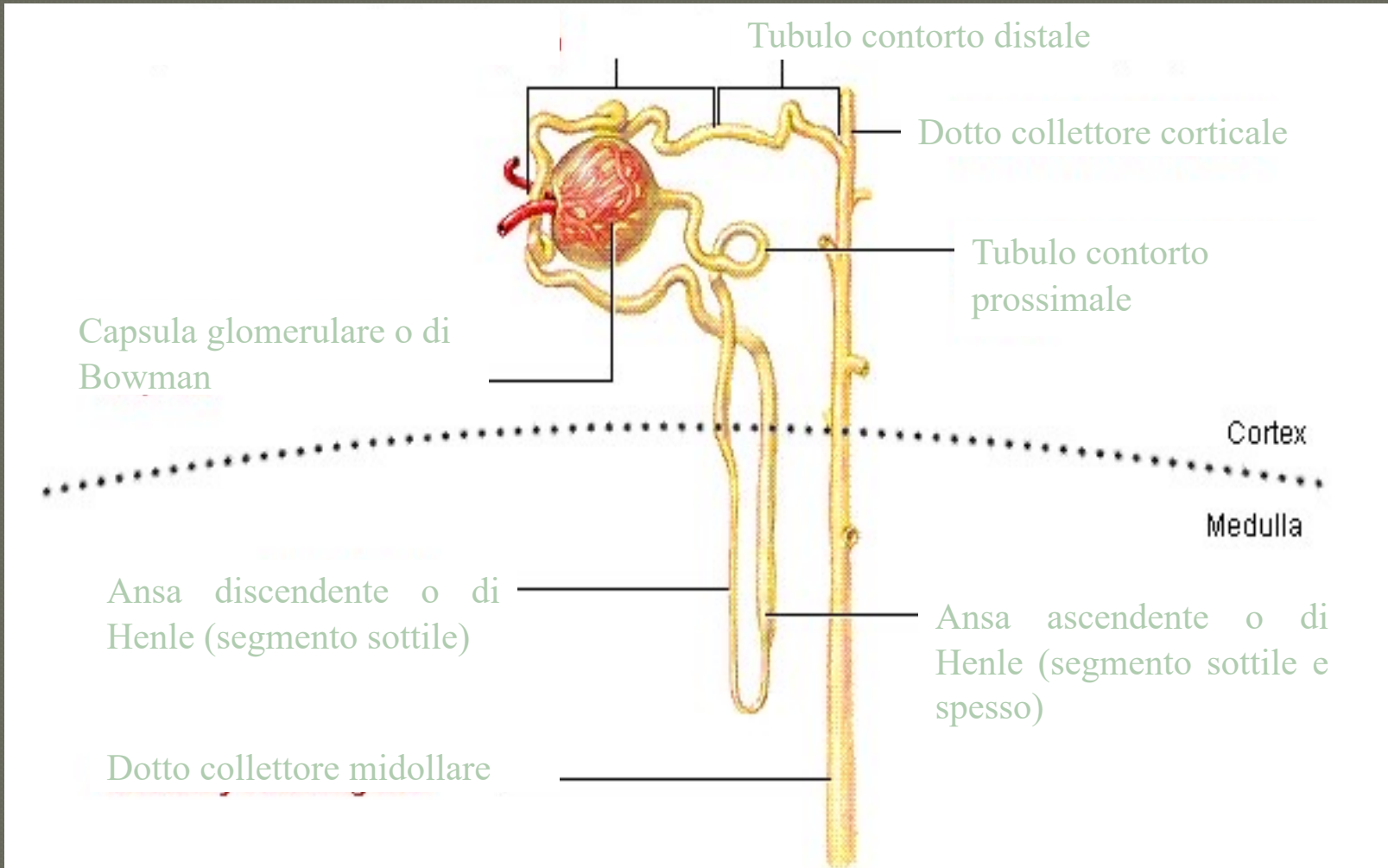
Citocromo P-450 nmoli/mg di proteina

Citocromo P-450 $\mu\text{moli/kg p.c.}$

- **Topo** **10.537**
- **Ratto** **4.757**
- **Coniglio** **3.606**
- **Gatto** **2.533**
- **Cane** **905**
- **Ovino** **477**
- **Quaglia** **444**
- **Trota** **192**
- **Suino** **101**
- **Bovino** **88**

Vie di eliminazione degli xenobioti

Il Nefrone



ELIMINAZIONE DEGLI XENOBIOTI PER VIA RENALE

- 1) Le sostanze **liposolubili** tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine
- 2) Le sostanze **polari** tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma , quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine
- 3) I composti **coniugati** si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva
- 4) I composti che **si ionizzano** facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente

CLEARANCE

Quantità di plasma che in un minuto viene depurata da una sostanza

$$\text{CLEARANCE (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

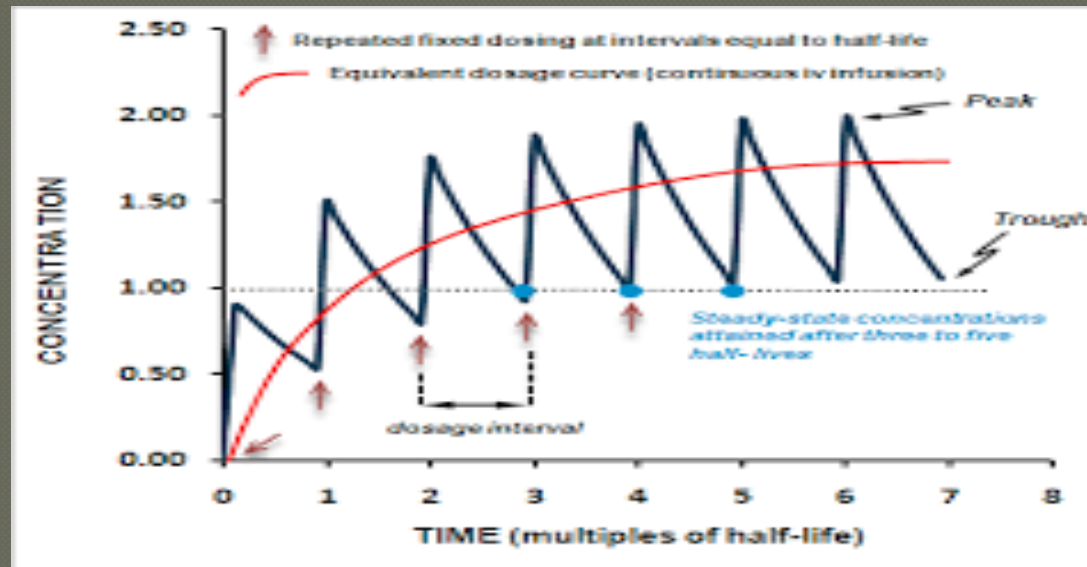
U = Concentrazione della sostanza nell'urina

V = Volume urina in 1 min.

P = Concentrazione della sostanza nel plasma

E' importante ricordare che l'eliminazione delle sostanze prevede che sia eliminata una percentuale (e non una quantità) fissa nell'unità di tempo. Quindi man mano che le dosi e gli avanzi delle precedenti si sommano tra loro, aumenta la quantità di sostanza che viene eliminata.

In situazioni di assunzioni costanti (dose e tempo) si può dimostrare che avremo un momento in cui la quantità di sostanza che viene eliminata è pari alla quantità della stessa che viene assunta.



L'accumulo che si ha assumendo ripetutamente una sostanza residuale dipende da quanto ne rimane dopo una singola assunzione (quindi dall'emivita), alterazioni dei processi di eliminazione/metabolizzazione della sostanza dovuti ad età, condizioni fisiologiche o parafisiologiche, patologiche, genetiche ecc.

In sintesi

La definizione della tossicità di una sostanza risulta da una somma di informazioni che riguardano il suo profilo tossicologico integrato

Numerose sono le variabili capaci di modificare la reattività farmacotossicologica per cui valutare l'effetto tossico di una sostanza in un organismo partendo da dati sperimentali tossicologici può essere difficile e rischioso

Da qui deriva la necessità di estrapolare dai dati sperimentali il livello o il tipo di tossicità nell'uomo

Sui dati estrapolati, si basano le autorità sanitarie per fissare i limiti d'accettazione dell'esposizione ad un tossico nella popolazione

Casarett and Doull's

Tossicologia: I fondamenti dell'azione delle sostanze
tossiche - Ed. EMSI, 2010

Principi di tossicologia pag 5 -17

Biocinetica dei composti tossici

pag 57 – 61

pag71 - 96