

Tossicologia

Stefano PONTONE

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

stefano.pontone@uniroma1.it



METABOLISMO

- **Il termine metabolismo significa “Trasformazione”**
- **Per metabolismo dei farmaci, intendiamo le bio-trasformazioni a cui vanno incontro i farmaci nell'organismo**
- **Queste bio-trasformazioni avvengono per motivi precisi**

Perché....

Le caratteristiche lipofile, che promuovono il passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche e il conseguente accesso ai siti d'azione, ostacolano la loro eliminazione dall'organismo.

La biotrasformazione dei farmaci ha un'importanza **fondamentale per la cessazione della loro attività** biologica e per l'eliminazione dall'organismo.

Generalmente le reazioni di biotrasformazione danno origine a composti più polari, metaboliti inattivi che vengono più facilmente escreti dall'organismo.

Biotrasformazione

**Farmaco attivo
(caso più frequente)**

Metabolita inattivo

Farmaco inattivo (profarmaco)

Metabolita attivo

Farmaco attivo

Metabolita attivo

Farmaco attivo

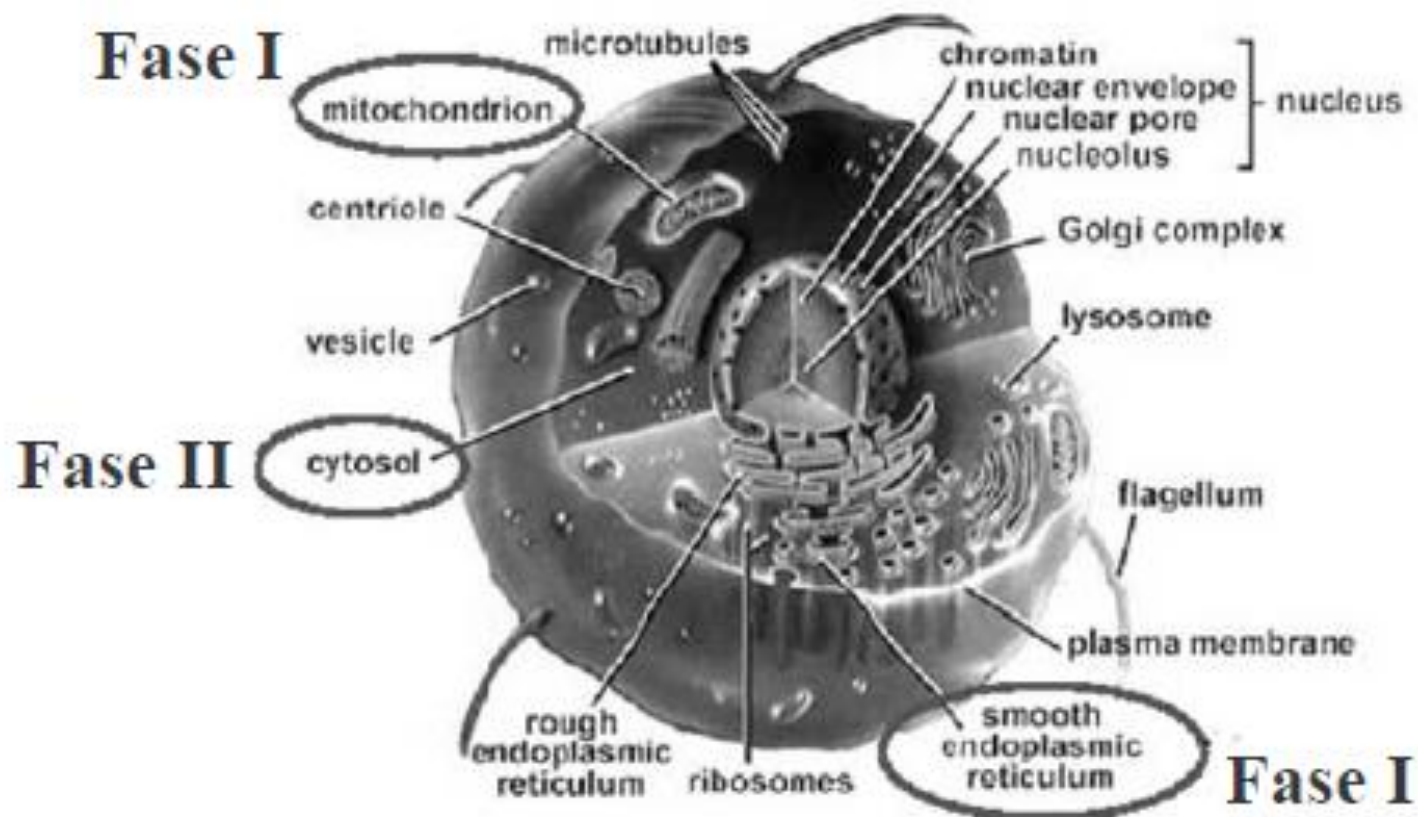
Metabolita tossico

Reazioni

Le reazioni chimiche con le quali si attua il metabolismo dei farmaci sono:

- OSSIDAZIONE
- RIDUZIONE **FASE I** (Citocromo P450)
- IDROLISI

- **CONIUGAZIONE FASE II**

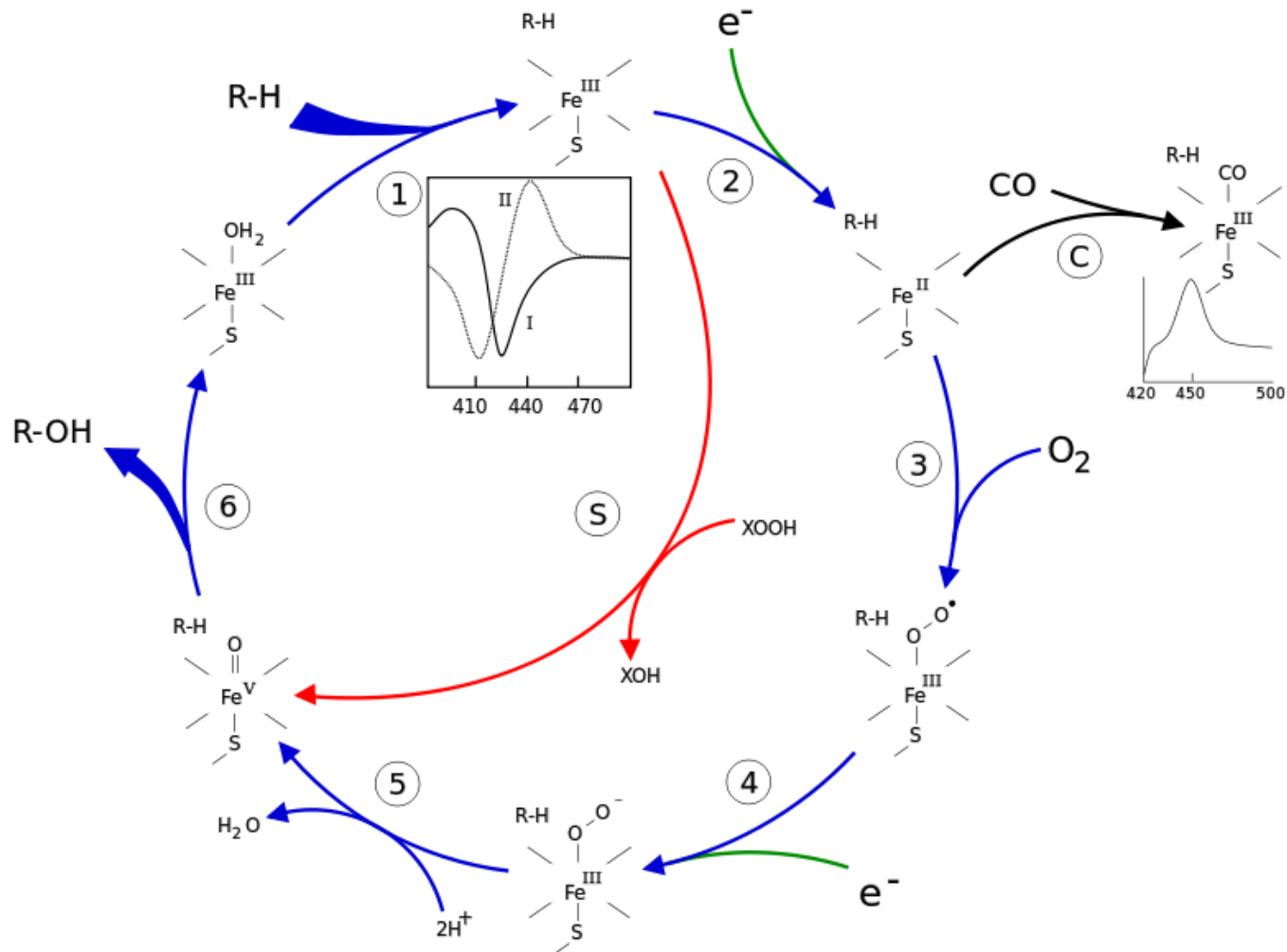


Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

Citocromo P450

- 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.
- 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.

Ciclo monossigenasi



- Prima di essere eliminati, la maggior parte dei farmaci viene metabolizzata (inattivazione)
- Il fegato è l'organo maggiormente implicato MA non l'unico
- I farmaci sono trasformati in molecole più idrosolubili, facilmente eliminabili
- Il metabolismo di un farmaco può servire alla sua attivazione (enalapril)
- Gli enzimi deputati al metabolismo sono presenti in varie isoforme e la loro espressione può essere regolata
- Ridotta espressione di un enzima deputato al metabolismo: tossicità inaspettata per un farmaco (inibizione enzimatica); Aumentata espressione di un enzima: perdita di efficacia per un farmaco (induzione enzimatica)

Farmacodipendenza

Ricerca compulsiva di una sostanza per ottenere uno stato di piacere /euforia o per alleviare uno stato di sofferenza, nonostante vi siano gravi conseguenze sociali o per la salute.

Farmacodipendenza

Almeno 3 delle seguenti condizioni:

- Sintomi di tolleranza
- Sintomi di astinenza
- Uso eccessivo o prolungato
- Desiderio persistente o incapacità di smettere
- Molto tempo devoluto alla ricerca del farmaco
- Riduzione delle attività sociali, occupazionali
- Uso continuato nonostante problemi sociali, economici o di salute

Tolleranza

- Riduzione della risposta farmacologica dopo dosi ripetute.

TOLLERANZA FARMACOCINETICA

- Alterazioni

- –distribuzione
- –metabolismo

Tolleranza crociata

- – induzione metabolismo da altri farmaci

TOLLERANZA FARMACODINAMICA

- Alterazioni
 - recettoriali
 - desensibilizzazione (*down regulation*)
 - internalizzazione
 - minore affinità
 - tolleranza crociata
 - agonisti recettoriali
 - post recettoriali
 - secondi messaggeri
 - tolleranza crociata
 - comuni mediatori intracellulari

SENSIBILIZZAZIONE

- Tolleranza inversa
 - Aumento risposta dopo dosi ripetute
 - Condizionamento ambientale