

Gli xenobiotici

Xenobiotico | *definizione*

dal greco ξένος = straniero e βίος = vita

Sostanza di origine naturale o sintetica estranea ad un organismo

può esplicare la funzione di farmaco o di tossico

In rapporto alla loro natura e concentrazione, gli xenobiotici possono determinare effetti nocivi sull'uomo, sull'animale o in generale sugli ecosistemi

Xenobiotico | *esempi*

**Contaminanti ambientali assorbiti attraverso la pelle, i polmoni
o introdotti con l'alimentazione**

Prodotti chimici industriali (pesticidi, inquinanti)

Prodotti di pirolisi della cottura dei cibi

**Alcaloidi (sostanze azotate prodotte nelle piante a partire da aminoacidi aromatici)
metaboliti secondari delle piante**

Tossine prodotte da funghi, piante, animali

Farmaci

Xenobiotico ed ecosistema

L'inquinamento ambientale è causato anche dalla manipolazione delle sostanze naturali e dall'immissione di molecole xenobiotiche

i più recenti modelli di sviluppo economico fanno riferimento, in linea teorica, esclusivamente ad ipotesi compatibili con l'ambiente

Xenobiotico | *attività biologica*

L'attività biologica è determinata in gran parte dalle loro proprietà intrinseche, ma è condizionata anche dalla risposta dell'organismo stesso

L'intensità degli effetti negli organi o nei tessuti bersaglio dipende dalle concentrazioni a livello locale, che sono il risultato dei diversi processi biologici che controllano l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e, in ultimo, l'eliminazione dello xenobiotico dall'organismo

Xenobiotico | *dose*

L'intensità degli effetti negli organi o nei tessuti bersaglio è condizionata anche dalla dose, dalla modalità dell'esposizione, se in forma acuta, prolungata o cronica, e dalle vie di esposizione

Xenobiotico | *esposizione*

- Ingestione di sostanze contenute nei cibi o nelle bevande
- Inalazione di sostanze volatili o allo stato gassoso oppure in forma di particolato molto fine (fumo, inquinanti atmosferici)
- Contatto cutaneo, attraverso regioni più o meno estese della pelle, se si tratta di sostanze allo stato liquido o solido
- Iniezione diretta nel circolo sanguigno o nei tessuti sottocutanei e muscolari: farmaci e delle sostanze d'abuso

Xenobiotico | *sostanze esogene*

Le sostanze esogene possono esplicare ed esaurire la loro azione biologica direttamente al sito di ingresso, ma si potranno avere effetti anche a distanza, su altri organi e tessuti, se sono capaci di attraversare la pelle o le mucose di rivestimento del tratto gastrointestinale e delle vie respiratorie

Xenobiotico | *caratteristiche*

Lipofilia e totale assenza di cariche elettriche a pH fisiologico

Ne consegue una facilitato assorbimento, ed una eliminazione difficoltosa

Le sostanze lipofile sono eliminate lentamente perché:

- ✓ sono più facilmente riassorbite nel tubulo renale (o nell'intestino)
- ✓ si accumulano nel tessuto adiposo

Xenobiotico | *distribuzione*

Una volta entrati nel circolo sanguigno, si distribuiscono ai vari distretti corporei, sia in forma libera che legati alle proteine plasmatiche.

La distribuzione non è uniforme:
alcuni distretti sono poco irrorati dal flusso ematico
azione di barriera (ematoencefalica o placentare)

Xenobiotico | *bioaccumulo*

sostanze che tendono a concentrarsi in particolari tessuti: i metalli pesanti, per esempio, precipitano sotto forma di sali insolubili nelle ossa, nella pelle e nelle unghie

le concentrazioni in questi tessuti rappresentano la misura dell'esposizione anche di periodi molto lunghi

il fegato e il tessuto adiposo fanno da “serbatoio di sostanze”, che possono poi essere rilasciate nel per effetto del ricambio naturale o in seguito a particolari condizioni fisiologiche, come lo sforzo fisico, la gravidanza, l'allattamento o il dimagrimento

L'esempio dei pesticidi

Diversi pesticidi, come il DDT, le diossine, tra cui la più nota TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina) e i bifenilipoliclorurati (PCB) vengono sequestrati nel tessuto adiposo: la loro concentrazione plasmatica può diminuire molto rapidamente dopo l'esposizione, ma i loro effetti biologici potranno protrarsi per tempi molto lunghi

Reazioni di detossicazione

Quando una qualsiasi sostanza entra in un organismo, essa viene riconosciuta da quest'ultimo come estranea e deve essere metabolizzata per favorirne l'eliminazione

Il metabolismo può aumentare, diminuire o abolire le proprietà tossiche di una sostanza

Scoperte sulle reazioni di detossicazione



R.T. WILLIAMS 1947

Williams definì le basi della detossicazione, avanzando l'ipotesi che i composti tossici non reattivi e non solubili in acqua venissero biotrasformati in due tappe:

FASE I : FUNZIONALIZZAZIONE

Reazioni che utilizzano l'ossigeno per formare un sito reattivo.

= Introduzione di gruppi funzionali in molecole apolari

FASE II : CONIUGAZIONE

Aggiunta al sito reattivo di un gruppo idrosolubile.

= Accoppiamento di molecole caricate negativamente e fortemente polari ai substrati da detossicare.

Metabolismo degli xenobiotici | *conseguenze*

- 1) Variazione del pH
- 2) Detossificazione
- 2) Attivazione del metabolismo

Xenobiotici | *eliminazione*

Gli xenobiotici inalati: eliminati direttamente con l'aria espirata, grazie alla funzione di barriera dalle mucose delle vie respiratorie

Gli xenobiotici ingeriti: idrolisi nell'ambiente acido dello stomaco ed eliminazione con le feci

Gli xenobiotici assorbiti: l'escrezione urinaria, l'eliminazione per via biliare nelle feci o l'esalazione polmonare, anche se talvolta si può avere un passaggio diretto dal circolo sanguigno al lume intestinale

Xenobiotico | *metabolismo*

Nell'organismo sono presenti specifici enzimi che trasformano gli xenobiotici in sostanze polari, eliminabili per escrezione

Le reazioni chimiche catalizzate da questi enzimi sono:

fase I (reazioni di funzionalizzazione)

fase II (reazioni di coniugazione)

fase III (reazioni di deconiugazione o trasporto)

Metabolismo degli xenobiotici | *scopo*

Convertire sostanze lipofile in idrofile per

- 1) FACILITARNE l'escrezione
- 2) RENDERE la molecola dello xenobiotico più solubile per facilitarne l'eliminazione renale o attraverso la bile
- 2) RIDURRE l'attività biologica dello xenobiotico (che sia esso un farmaco o una sostanza tossica)



In assenza di biotrasformazioni, gli xenobiotici lipofili sarebbero allontanati molto molto lentamente

Barbitale

55-75h

55-75h

Emivita

Sperimentale

teorica

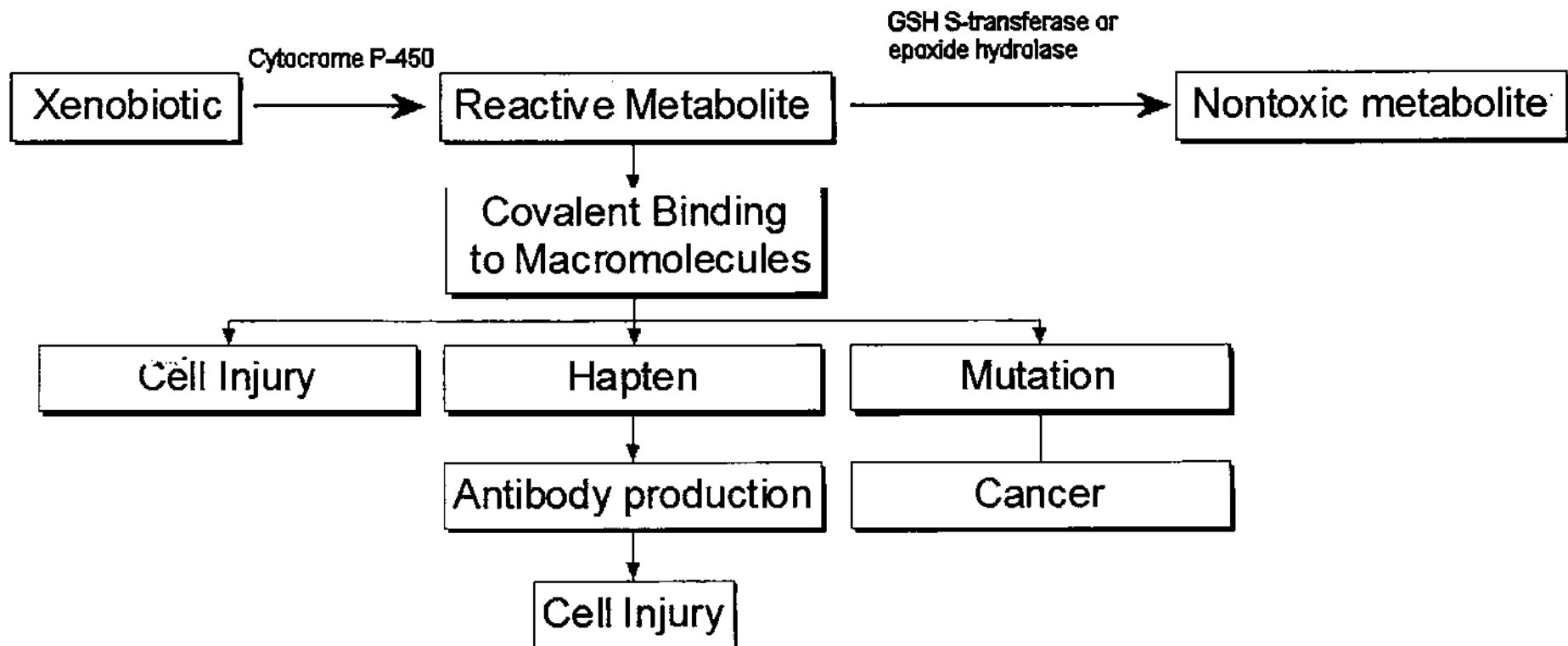
Esobarbitale

5-6h

2-5 mesi

Metabolismo degli xenobiotici | *effetti collaterali*

Tuttavia le reazioni del metabolismo degli xenobiotici possono creare METABOLITI TOSSICI partendo da una sostanza a scarsa attività biologica



Metabolismo degli xenobiotici | *fattori influenti*

Genetici (ridotta o aumentata attività di alcuni enzimi)

- a. Biosintesi dei glucuronidi
- b. Acetilazione
- c. Carenza di glucosio 6 fosfato deidrogenasi
- d. Polimorfismi dei citocromi P450

Fisiologici

- a. Età
- b. Sesso
- c. Equilibrio ormonale

Ambientali

- a. Stress
- b. Somministrazione di altri composti estranei

Metabolismo degli xenobiotici | *schema generale*

Lipofilo  Idrofilo

- Diminuzione dell'attività biologica
- Aumentata escrezione



- Variazione di polarità
- Variazione di funzionalità

- Variazione di dimensioni
- Variazione di carica
- Variazione di solubilità

Reazioni di fase 1 e fase 2

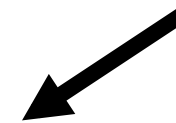
- ❖ Le reazioni del metabolismo degli xenobiotici comprendono reazioni di fase I e reazioni di fase II
- ❖ Le reazioni di fase I portano in genere all' introduzione nella molecola di gruppi funzionali come -OH, -NH₂, -COOH (reazioni di biotrasformazione)
- ❖ Nelle reazioni di fase II, molecole endogene fortemente polari (es. acido glucuronico) vengono legate ai gruppi funzionali inseriti durante la fase I (reazioni di coniugazione).
- ❖ Se uno xenobiotico ha già gruppi funzionali in grado di coniugare i substrati delle reazioni di fase II, viene metabolizzato direttamente dagli enzimi di fase II

Sostanze estranee

Farmaci
Additivi
Pesticidi

Sostanze endogene

Ormoni steroidei
Sostanze segnale
Bilirubina



REAZIONI DI FASE 1

(ossidazioni, epossidazione, dealchilazione, deaminazione, riduzione, etc.)



Prodotto di trasformazione



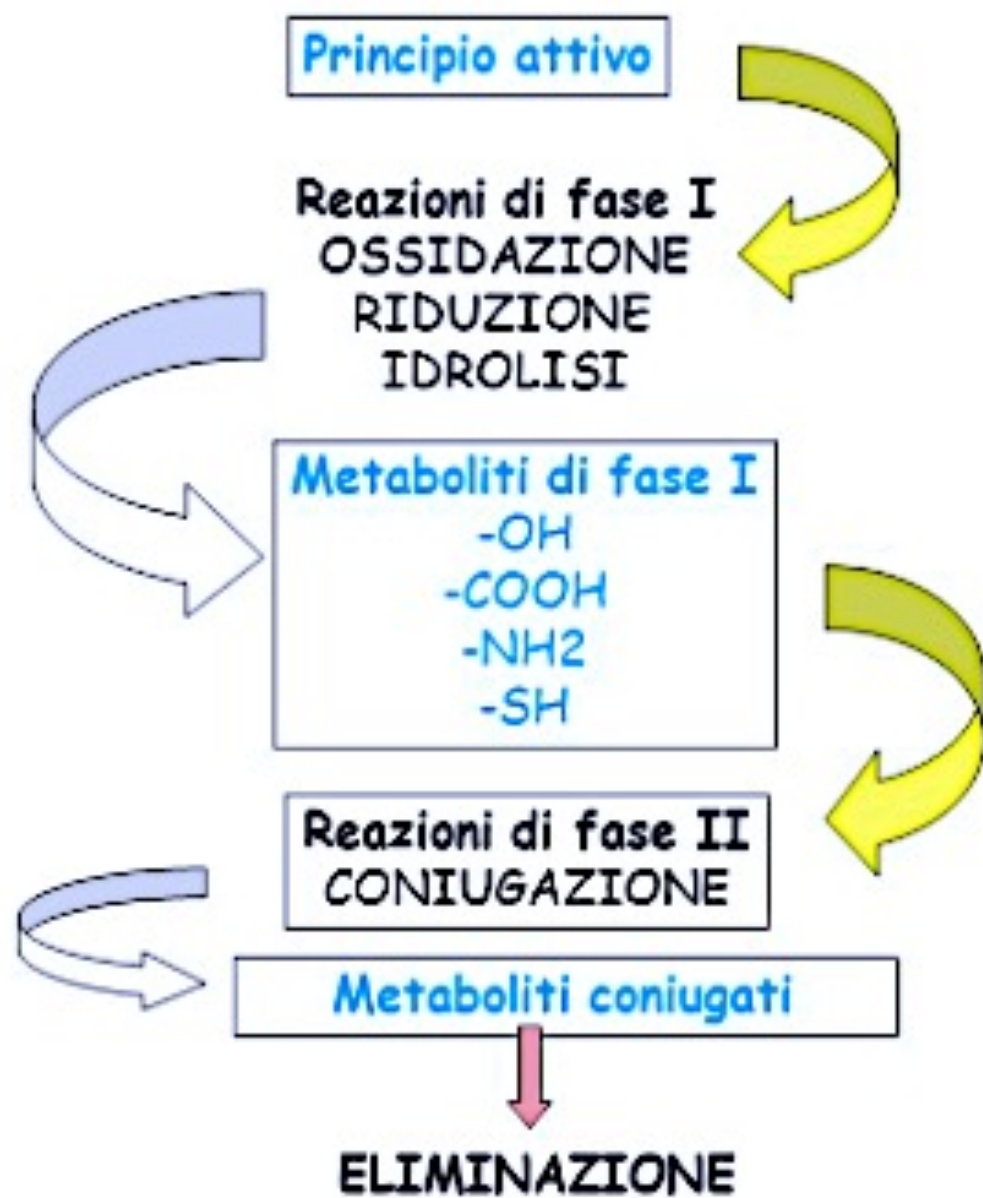
Reazioni di fase 2

(glucuroconiugazione, esterificazione con solfato, amidazione con glicina, etc.)



Prodotto coniugato

(escrezione renale o attraverso la bile)



Metabolismo degli xenobiotici | *enzimi*

Gli enzimi del metabolismo degli xenobiotici catalizzano una **vasta gamma di reazioni**, che tendono ad aumentare l'escreibilità dei composti esogeni, convertendo substrati poco idrosolubili in forme molecolari più polari

Il corredo enzimatico è più ricco, sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, nel fegato, che si fa carico principalmente dei processi metabolici

Enzimi del Metabolismo degli xenobiotici |

caratteristiche

- poco specifici, metabolizzano molti substrati diversi
- alcuni sono deputati solo al metabolismo degli xenobiotici, altri sono coinvolti anche nella sintesi o degradazione di composti endogeni
- l'organo più ricco di enzimi metabolizzanti è il fegato, minori attività si riscontrano nei polmoni, reni, sangue
- alcuni tessuti (mucosa nasale, cristallino), hanno un'elevata concentrazione di enzimi ma il loro contributo al metabolismo degli xenobiotici è nullo dato il loro piccolo volume

Metabolismo Epatico

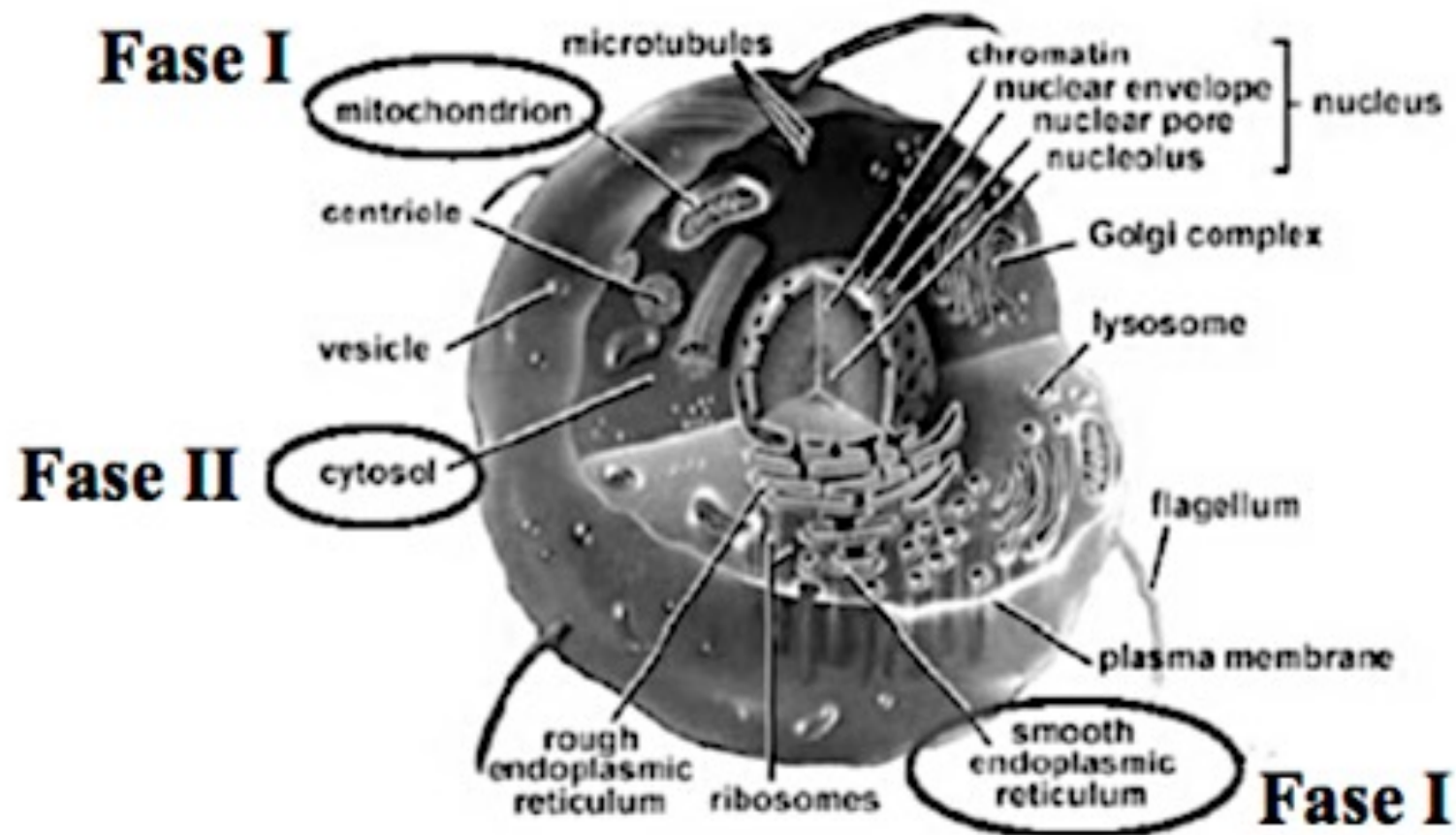


Metabolismo degli xenobiotici | *enzimi*

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

Localizzazione intracellulare degli enzimi

- Unica localizzazione intracellulare
- Nel fegato sono localizzati principalmente nel reticolo endoplasmatico (enzimi microsomiali) e nel citosol
- Un numero minore di enzimi è localizzato nei mitocondri, nei lisosomi, nel nucleo



Gli enzimi di Fase I sono localizzati prevalentemente nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), mentre quelli di Fase II nel citosol

Take home message

Effetti del metabolismo degli xenobiotici

- 1) Riduzione dell'attività biologica di una sostanza tossica
- 2) Inattivazione di una molecola dotata di attività biologica
- 3) Attivazione di una molecola priva di attività biologica
- 4) Attivazione di una molecola dotata di scarsa attività biologica
- 5) Creazione di metaboliti tossici di sostanze meno attive

