

# CHIMICA TOSSICOLOGICA

*A cura di*  
**CRISTINA MARZANO**  
*e*  
**CLAUDIO MEDANA**

**PICCIN**

Opera coperta dal diritto d'autore – Tutti i diritti sono riservati

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

ISBN 978-88-299-2875-0

In copertina: artwork di Margherita Davoli

Stampato in Italia

---

© 2018 by Piccin Nuova Libreria s.p.a., Padova  
[www.piccin.it](http://www.piccin.it)

# Curatori

## CRISTINA MARZANO

Professore associato nel SSD CHIM/08 presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Padova. Docente degli insegnamenti di "Chimica Tossicologica" e di "Analisi dei Medicinali 1" per il Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia e di "Chimica e Farmacologia" per il Corso di Laurea in Tecniche della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro della Scuola di Medicina e Chirurgia. È stata docente degli insegnamenti di "Chimica Tossicologica Industriale" e di "Chimica

Analitica e Analisi dei Medicinali 1" per il Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica" per il Corso di Laurea in Tecniche della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro.

La sua attività di ricerca, rivolta principalmente allo studio delle caratteristiche chimiche, farmaceutiche e tossicologiche di composti di coordinazione, si è concretizzata in oltre 150 pubblicazioni scientifiche e in diversi brevetti internazionali.

## CLAUDIO MEDANA

Professore associato nel SSD CHIM/01 presso il Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute dell'Università degli Studi di Torino. Docente degli insegnamenti di "Analisi Tossicologica e del Doping" per il Corso di Laurea Magistrale in Chimica Clinica Forense e dello Sport e di "Chimica Analitica" per il Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Molecolari. È stato docente degli insegnamenti di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica" e "Analisi dei Farmaci" per i Corsi di Laurea Magistrale a ciclo unico in Chimica e Tecnologia

Farmaceutiche e Farmacia, di "Chimica Tossicologica Ambientale" e "Chimica Farmaceutica" per il corso di Laurea Magistrale in Chimica.

Svolge attività di ricerca rivolta in particolare alla determinazione di metaboliti biochimici, caratterizzazione strutturale di prodotti di trasformazione di composti bioattivi ed allo sviluppo di metodi analitici di interesse nei settori biochimico, farmaceutico e tossicologico. È autore o coautore di 110 pubblicazioni scientifiche e 90 comunicazioni a congressi.

# Autori

## **Emanuele Amata**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Catania

## **Emanuela Arena**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Catania

## **Battistina Asproni**

Dipartimento di Chimica e Farmacia  
Università degli Studi di Sassari

## **Filomena Corbo**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Bari

## **Federica Dal Bello**

Dipartimento di Biotecnologie Molecolari  
e Scienze per la Salute  
Università degli Studi di Torino

## **Ivana Defrenza**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Bari

## **Maria Dichiarà**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Catania

## **Carlo Franchini**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Bari

## **Valentina Gandin**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Padova

## **Cristina Marzano**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Padova

## **Claudio Medana**

Dipartimento di Biotecnologie Molecolari  
e Scienze per la Salute  
Università degli Studi di Torino

## **Marilena Muraglia**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Bari

## **Gabriele Murineddu**

Dipartimento di Chimica e Farmacia  
Università degli Studi di Sassari

## **Carmela Parenti**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Catania

## **Orazio Prezavento**

Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Catania

## **Brigida Schiavone**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco  
Università degli Studi di Bari

*Se comprendere è impossibile,  
conoscere è necessario*  
Primo Levi

# Prefazione

L'idea di scrivere questo testo è nata un bel po' di tempo fa, quando tenevo il corso di "Chimica Tossicologica Industriale" per gli studenti di Chimica e Tecnologia Farmaceutiche. Per questo insegnamento non esisteva uno specifico testo didattico. Gli studenti potevano disporre di diversi trattati di "Chimica" o di "Tossicologia" – variamente aggettivate – ma non di un testo in italiano che mettesse in stretta relazione la Chimica con la Tossicologia.

L'idea è rimasta tale per più di dieci anni, nonostante l'esigenza di un testo didattico di riferimento persistesse anche con l'avvento dell'ordinamento 270/2004 e l'affidamento dell'insegnamento di "Chimica Tossicologica" per gli studenti di Farmacia.

Più di recente, la consapevolezza che anche altri colleghi di Atenei diversi ravvisassero la medesima lacuna editoriale mi ha persuasa a coordinare la realizzazione di un'opera collettiva, trasversale e che si presenta come unica nel suo genere in Italia.

Il libro di "Chimica Tossicologica" tratta la chimica delle sostanze tossiche basandosi sulla loro interazione con i sistemi biologici e presentando per la prima volta una classificazione chimica dei composti bioattivi tossici. Il testo va incontro all'esigenza didattica di sviluppare un apprendimento per competenze, basato sull'integrazione dei saperi. In particolare, questo volume si propone di approfondire i rapporti tra le proprietà chimico-fisiche e l'attività dei composti tossici. L'attenzione è rivolta alle varie classi di xenobiotici di origine naturale o antropogenica che possono riscontrarsi nelle ma-

trici ambientali ed alimentari, ad esclusione delle sostanze chimiche usate solo con finalità terapeutiche, la cui tossicità è trattata più o meno estesamente nei numerosi testi di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica".

La presente opera, primariamente proposta come testo didattico per gli studenti che da sempre seguono con impegno e passione questo insegnamento, vuole essere anche un utile strumento di informazione e consultazione per tutti coloro che vogliano acquisire conoscenze in ambito chimico-tossicologico.

Trattandosi della prima edizione di un testo riguardante una materia di frontiera, in continua evoluzione ed espansione, questo volume non ha la pretesa di essere esaustivo. Qualsiasi segnalazione, da parte di studenti e colleghi, relativa ad omissioni o errori sarà gradita e utile per una prossima edizione.

Ringrazio tutti i Colleghi che hanno collaborato alla realizzazione di questo testo, in particolare Battistina Asproni e Claudio Medana, per l'entusiasmo con cui sin dall'inizio hanno accolto l'iniziativa e il prezioso supporto durante tutta l'attività di curatela editoriale. Desidero anche esprimere un sincero ringraziamento al Dott. Simone Paia-ro e a tutta la redazione della casa editrice Piccin Nuova Libreria per aver sostenuto e promosso la presente opera.

*Cristina Marzano*  
Padova, novembre 2017

# Introduzione

La “Chimica Tossicologica” si definisce come la scienza che si occupa delle relazioni tra struttura chimica e attività tossica delle sostanze chimiche, in altre parole tratta della chimica delle sostanze tossiche basandosi sulla loro interazione con i sistemi biologici.

Dato che l’incidenza della *noxa* chimica sull’uomo e sull’ambiente è in costante aumento, la Chimica Tossicologica rappresenta una materia di frontiera, in continua evoluzione. L’uomo infatti si trova a dover affrontare sempre più spesso gravi problemi d’inquinamento ambientale, causato dalla manipolazione di sostanze di origine naturale e dall’immissione di molecole xenobiotiche di origine sintetica. Inoltre, il progredire della ricerca fa sì che continuamente vengano individuate nuove molecole naturali delle quali si caratterizza il potenziale tossicologico.

Il numero di sostanze chimiche cui l’uomo è volontariamente o involontariamente esposto è in continua crescita: contaminanti ambientali, farmaci, pesticidi, intermedi dell’industria, coloranti, detersivi, etc., ma anche prodotti naturali e composti che si originano per l’aggiunta di additivi agli alimenti o in seguito alla cottura degli alimenti stessi o altresì sostanze che migrano negli alimenti o nei farmaci dai loro *packaging*.

D’altra parte si sta sempre più diffondendo una sorta di chemofobia verso tutto ciò che è chimica di sintesi, trascurando che tra le cosiddette sostanze naturali esistono composti altamente reattivi e tossici. È ben nota, ad esempio, la pericolosità di sostanze quali le aflatoossine o le tossine polieteree prodotte dalle microalghe.

La tossicità di uno xenobiotico è determinata per lo più dalle sue proprietà intrinseche, anche se ovviamente è condizionata dalla risposta dell’organismo che subisce l’insulto. Nella fattispecie, l’intensità degli effetti tossici dipende dalle concentrazioni raggiunte nei vari siti specifici e che sono il risultato dei diversi processi biologici che controllano l’assorbimento, la distribuzione, la

biotrasformazione e da ultimo l’eliminazione dello xenobiotico dall’organismo. Questi processi sono condizionati dalla dose, dalla modalità e dalla via di esposizione.

L’iniziativa da parte di autori italiani di scrivere un testo di “Chimica Tossicologica” nasce dall’esigenza di contribuire a colmare una lacuna nel mercato librario italiano. Il volume vuole fornire agli studenti un’ampia trattazione degli effetti nocivi indotti sull’uomo, sull’animale e in generale sugli ecosistemi, da varie classi di agenti chimici e dei meccanismi responsabili di tali effetti. L’intento è quello di fornire le basi teoriche che consentano di comprendere e prevedere perché una determinata sostanza chimica possa essere in grado di promuovere uno specifico effetto tossico.

Unico nel suo genere nel panorama editoriale italiano, il testo di “Chimica Tossicologica” è un’opera finalizzata alla didattica frutto della collaborazione di colleghi chimici farmaceutici e analitici che hanno organizzato le informazioni raccolte tanto nel corso dell’attività di ricerca che in quella di insegnamento.

Il libro di “Chimica Tossicologica” è organizzato in diverse sezioni. Esso consta di una *Parte Generale* (Capitoli 1-4) in cui vengono discussi i principi generali necessari a comprendere e caratterizzare un effetto tossico. Viene esaminato il diretto rapporto esistente tra le proprietà chimico-fisiche di un agente chimico e il suo potenziale tossicologico. Vengono introdotti i concetti di persistenza, bioaccumulo e biomagnificazione, come anche i meccanismi generali di tossicità degli agenti tossici.

Di estrema rilevanza è il contributo relativo alla biotrasformazione degli xenobiotici. Infatti, le proprietà tossicologiche di uno xenobiotico sono strettamente dipendenti dall’insieme di modifiche biochimiche cui va incontro una volta entrato nell’organismo. La biotrasformazione ha tendenzialmente una funzione detossificante, tuttavia molto spesso contribuisce ad accrescere il potenziale tossicologico dello xenobiotico.

L'ultimo capitolo della *Parte Generale*, propone una breve trattazione degli aspetti legislativi legati alla valutazione e regolamentazione dei composti chimici tossici.

La *Parte Speciale*, invece, presenta una trattazione aggiornata di specifici xenobiotici organizzati secondo la classe chimica di appartenenza (Capitoli 5-10). Si tratta sia di molecole di origine naturale che sintetica, presenti in varie matrici ambientali e alimentari. Particolare attenzione è stata rivolta agli agenti chimici di recente interesse tossicologico, come i contaminanti emergenti, praticamente ubiquitari, tra cui gli interferenti endocrini, capaci di produrre effetti nocivi anche a dosi molto basse, fino a più ordini di grandezza inferiori a quelle generalmente considerate pericolose.

Per ogni classe di xenobiotici vengono descritte: i) le caratteristiche chimico-fisiche; ii) gli usi e le fonti di esposizione in modo che possano essere adottate scelte e comportamenti consapevoli con conseguente riduzione del rischio; iii) le proprietà tossicocinetiche, ovvero il destino metabolico cui lo xenobiotico va incontro una volta nell'organismo; iv) le proprietà tossicodinamiche, ponendo un particolare accento sulle più recenti acquisizioni scientifiche relative ai meccanismi molecolari alla base degli effetti tossici. Nel caso di molecole ad alto impatto sull'uomo e sull'ambiente vengono riportati anche i limiti normativi di esposizione. Sempre nella *Parte Speciale* sono stati anche aggiunti

dei capitoli monografici dedicati a specifiche classi d'uso di xenobiotici (Capitoli 11-14).

Ogni capitolo contiene alcuni Box in cui vengono approfonditi argomenti di interesse specifico e varie schede che riportano dati chimico-fisici, strutturali e di nomenclatura utili per la caratterizzazione della bioattività dei principali composti di interesse tossicologico.

Inoltre, al termine di ogni capitolo, si riportano le voci bibliografiche per chi volesse approfondire gli argomenti trattati.

Il libro, ponendosi come finalità lo sviluppo delle conoscenze chimico-tossicologiche, è rivolto principalmente agli studenti *pre-* e *post-lauream* dei Corsi di Laurea di area biomedica ma, pur nella consapevolezza che non si possa esaurire una materia assai complessa e in continua evoluzione, gli autori confidano nell'utilità di questo libro anche per gli operatori e tecnici preposti alla valutazione e alla gestione del rischio associato all'esposizione a sostanze chimiche potenzialmente pericolose. È auspicio che questo testo possa rappresentare una utile fonte di consultazione per i docenti e gli operatori che ruotano nell'ambito della sicurezza professionale, alimentare e ambientale.

A tutti gli Autori vanno i nostri ringraziamenti per la preziosa collaborazione.

Cristina Marzano  
Claudio Medana



# Indice generale

Abbreviazioni . . . . . xii

## PARTE GENERALE

### 1. Principi generali

(G. Murineddu) . . . . . 3

1.1. Definizione di sostanza tossica . . . . .	3
1.2. Classificazione degli effetti tossici . . . . .	4
1.3. Fattori che influenzano gli effetti tossici . . . . .	6
1.4. Proprietà chimico-fisiche delle sostanze tossiche . . . . .	7
1.4.1. Volatilità e tensione di vapore . . . . .	7
1.4.2. Solubilità . . . . .	8
1.4.3. Persistenza, bioaccumulo e biomagnificazione . . . . .	10
1.4.4. Reattività . . . . .	11
1.5. Assorbimento. . . . .	12
1.5.1. Via transdermica . . . . .	13
1.5.2. Via inalatoria . . . . .	14
1.5.3. Via orale . . . . .	14
1.6. Meccanismi biochimici di tossicità . . . . .	15
1.6.1. Specie elettrofile . . . . .	15
1.6.2. Specie nucleofile . . . . .	15
1.6.3. Reattivi ossido-riduttivi . . . . .	17
1.6.4. Specie radicaliche . . . . .	17
1.6.5. Interferenza con attività enzimatiche . . . . .	23
Bibliografia . . . . .	23

### 2. Principi di cancerogenesi chimica

(M. Muraglia) . . . . . 25

2.1. Il cancro: aspetti generali . . . . .	25
2.2. Cancerogenesi chimica: un po' di storia . . . . .	25
2.3. Cancerogenesi: un processo multistadio. . . . .	27
2.3.1. Iniziazione . . . . .	27
2.3.2. Promozione . . . . .	27
2.3.3. Progressione . . . . .	28
2.4. Cancerogeni chimici . . . . .	29
2.4.1. Effetti mutageni dei cancerogeni . . . . .	30
2.4.2. Cancerogeni chimici genotossici . . . . .	31
2.5. Meccanismi molecolari dei cancerogeni chimici genotossici . . . . .	33
2.5.1. Fallimento della riparazione del DNA: mutazione, l'evento alla base della cancerogenesi. . . . .	33
2.5.2. Fallimento dell'apoptosi: promozione delle mutazioni e della crescita clonale . . . . .	34
2.5.3. Fallimento dell'arresto della proliferazione . . . . .	34
2.6. Classi di cancerogeni genotossici . . . . .	35
2.7. Cancerogeni non genotossici (epigenetici). . . . .	37

2.7.1. Esempi di cancerogeni non genotossici . . . . .	38
Bibliografia . . . . .	40

### 3. Biotrasformazione degli xenobiotici

(B. Asproni) . . . . . 41

3.1. Introduzione. . . . .	41
3.2. Le fasi della biotrasformazione degli xenobiotici . . . . .	42
3.3. I siti di biotrasformazione degli xenobiotici . . . . .	42
3.3.1. Organi e tessuti . . . . .	42
3.3.2. Localizzazione cellulare . . . . .	42
3.4. Biotrasformazioni di Fase I e i loro enzimi. . . . .	43
3.4.1. Reazioni di ossidazione catalizzate dal CYP . . . . .	46
3.4.2. Reazioni di ossidazione catalizzate dal CYP e/o FMO . . . . .	52
3.4.3. Altre reazioni catalizzate dal CYP . . . . .	55
3.4.4. Reazioni di ossidazione catalizzate dalle perossidasi . . . . .	59
3.4.5. Reazioni catalizzate dalle deidrogenasi/reduattasi . . . . .	61
3.4.6. Reazioni di idrolisi e i loro enzimi. . . . .	64
3.5. Biotrasformazioni di Fase II e i loro enzimi . . . . .	65
3.5.1. Coniugazione con acido glucuronico . . . . .	65
3.5.2. Coniugazione con solfonato. . . . .	67
3.5.3. Coniugazione con acetile . . . . .	69
3.5.4. Coniugazione con glutatione . . . . .	70
3.5.5. Coniugazione con amminoacidi. . . . .	74
3.5.6. Coniugazione con metile . . . . .	74
3.6. Fattori influenzanti le biotrasformazioni. . . . .	75
3.6.1. Influenza dei fattori estrinseci sulle biotrasformazioni . . . . .	77
3.6.2. Influenza dei fattori intrinseci sulle biotrasformazioni . . . . .	80
Bibliografia . . . . .	84

### 4. Fattori di rischio e aspetti legislativi legati alla valutazione e regolamentazione dei composti chimici tossici

(F. Corbo) . . . . . 85

4.1. Introduzione . . . . .	85
4.2. REACH (Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals). . . . .	86
4.3. Sostanze SVHC . . . . .	87
4.4. CLP (Classification, Labelling, and Packaging) . . . . .	87
4.5. Classificazione delle sostanze e delle miscele . . . . .	88
Bibliografia . . . . .	93

## PARTE SPECIALE

### 5. Metalli e metalloidi

(V. Gandin, C. Marzano) . . . . . 97

5.1. Introduzione . . . . . 97

5.1.1. Fattori che influenzano la tossicità di metalli e metalloidi . . . . . 99

5.1.2. Meccanismi della tossicità di metalli e metalloidi . . . . . 101

5.2. Principali metalli e metalloidi di interesse tossicologico . . . . . 103

5.2.1. Arsenico . . . . . 103

5.2.2. Cadmio . . . . . 111

5.2.3. Cromo . . . . . 115

5.2.4. Mercurio . . . . . 121

5.2.5. Piombo . . . . . 128

5.3. Altri metalli e metalloidi di interesse tossicologico . . . . . 134

5.3.1. Alluminio . . . . . 134

5.3.2. Nichel . . . . . 135

5.3.3. Selenio . . . . . 137

Bibliografia . . . . . 139

### 6. Composti inorganici

(E. Amata, M. Dichiarà) . . . . . 141

6.1. Introduzione . . . . . 141

6.2. Composti inorganici del carbonio . . . . . 141

6.2.1. Monossido di carbonio . . . . . 142

6.2.2. Cianuro . . . . . 144

6.2.3. Cianogeni, cianammidi e cianati . . . . . 147

6.3. Composti inorganici dell'azoto . . . . . 148

6.3.1. Ammoniaca . . . . . 148

6.3.2. Idrazina . . . . . 150

6.3.3. Ossidi di azoto . . . . . 150

6.3.4. Acido nitrico . . . . . 152

6.3.5. Nitriti e nitrati . . . . . 153

6.4. Composti inorganici degli alogeni . . . . . 154

6.4.1. Alogenuri di idrogeno . . . . . 154

6.4.2. Interhalogeni e ossidi degli alogeni . . . . . 156

6.4.3. Acido ipocloroso e ipoclorito . . . . . 157

6.4.4. Perclorato . . . . . 159

6.4.5. Composti azotati degli alogeni . . . . . 159

6.5. Composti inorganici del silicio . . . . . 161

6.5.1. Silice . . . . . 161

6.5.2. Asbesto . . . . . 162

6.5.3. Silani . . . . . 165

6.6. Composti inorganici del fosforo . . . . . 165

6.6.1. Fosfina . . . . . 165

6.6.2. Pentossido di difosforo . . . . . 166

6.6.3. Alogenuri del fosforo . . . . . 166

6.7. Composti inorganici dello zolfo . . . . . 167

6.7.1. Solfuro di idrogeno . . . . . 167

6.7.2. Biossido di zolfo e solfiti . . . . . 169

6.7.3. Acido solforico . . . . . 170

6.7.4. Disolfuro di carbonio . . . . . 171

6.7.5. Solfuri alogenati . . . . . 172

Bibliografia . . . . . 176

### 7. Idrocarburi

(C. Marzano) . . . . . 177

7.1. Introduzione . . . . . 177

7.2. Idrocarburi alifatici saturi . . . . . 177

7.2.1. Idrocarburi alifatici saturi a corta catena (C1-C4) . . . . . 178

7.2.2. Idrocarburi alifatici saturi a catena più lunga (>C5) . . . . . 179

7.3. Idrocarburi alifatici insaturi non aromatici . . . . . 182

7.3.1. Etilene . . . . . 182

7.3.2. Butadiene . . . . . 184

7.4. Idrocarburi aromatici . . . . . 185

7.4.1. Benzene . . . . . 186

7.4.2. Toluene . . . . . 190

7.4.3. Xileni . . . . . 192

7.5. Idrocarburi policiclici aromatici . . . . . 194

7.5.1. Caratteristiche chimico-fisiche . . . . . 194

7.5.2. Fonti di esposizione . . . . . 194

7.5.3. Tossicocinetica . . . . . 197

7.5.4. Tossicodinamica . . . . . 199

Bibliografia . . . . . 202

### 8. Composti organoossigenati

(F. Corbo, I. Defrenza) . . . . . 203

8.1. Introduzione . . . . . 203

8.2. Alcoli e fenoli . . . . . 203

8.2.1. Metanolo . . . . . 203

8.2.2. Etanolo . . . . . 207

8.2.3. Glicole etilenico . . . . . 207

8.2.4. Alcoli superiori . . . . . 207

8.3. Fenoli . . . . . 207

8.3.1. Struttura e caratteristiche chimico-fisiche . . . . . 207

8.3.2. Usi e preparazione . . . . . 209

8.3.3. Fonti e scenari di esposizione . . . . . 209

8.3.4. Tossicocinetica e tossicodinamica . . . . . 210

8.4. Bisfenoli . . . . . 211

8.4.1. Struttura e caratteristiche chimico-fisiche . . . . . 211

8.4.2. Usi . . . . . 211

8.4.3. Fonti e scenari di esposizione . . . . . 212

8.4.4. Tossicocinetica . . . . . 213

8.4.5. Tossicodinamica . . . . . 214

8.5. Aldeidi e chetoni . . . . . 216

8.5.1. Introduzione . . . . . 216

8.5.2. Formaldeide . . . . . 218

8.6. Derivati carbonilici  $\alpha,\beta$  insaturi . . . . . 221

8.6.1. Acroleina . . . . . 221

8.6.2. 4-Idrossi-2-nonenale (HNE) . . . . . 225

8.6.3. Acrilammide . . . . . 227

8.7. Esteri . . . . . 233

8.7.1. Ftalati . . . . . 233

Bibliografia . . . . . 242

### 9. Composti organoazotati

(F. Dal Bello, V. Gandin) . . . . . 245

9.1. Introduzione . . . . . 245

9.2. Ammine . . . . . 245

9.2.1. Ammine alifatiche . . . . . 245

9.2.2. Ammine aromatiche . . . . . 247

9.3. Nitrili, nitroderivati e isocianati . . . . . 251

9.3.1. Nitrili . . . . . 251

9.3.2. Nitroderivati . . . . . 252

9.3.3. Isocianati . . . . . 252

9.4. Ammine eterocicliche . . . . . 252

9.5. Azocomposti . . . . . 254

9.5.1. Tossicocinetica e tossicodinamica . . . . . 256

9.6. N-nitrosammine . . . . . 258

9.6.1. Usi e fonti di esposizione . . . . . 258

9.6.2. Tossicocinetica e tossicodinamica . . . . . 259

9.7. Altri derivati azotati . . . . . 260

Bibliografia . . . . . 261

**10. Composti organoalogenati**

<i>(F. Dal Bello)</i> . . . . .	263
10.1. Introduzione . . . . .	263
10.2. Alogenuri alchilici . . . . .	263
10.2.1. Tetracloruro di carbonio, cloroformio, diclorometano . . . . .	263
10.2.2. Paraffine policlorurate . . . . .	268
10.2.3. Idroclorofluorocarburi . . . . .	269
10.2.4. Perfluoroalchili . . . . .	270
10.3. Alogenuri alchenilici . . . . .	275
10.3.1. Cloruro di vinile . . . . .	275
10.3.2. Tricloroetilene . . . . .	278
10.4. Alogenuri arilici . . . . .	282
10.4.1. Clorobenzene . . . . .	282
10.4.2. Esaclorobenzene . . . . .	283
10.4.3. Bifenili policlorurati (PCBs) . . . . .	284
10.4.4. Dibenzofurani e dibenzodiossine policlorurati . . . . .	286
Bibliografia . . . . .	290

**11. Pesticidi**

<i>(F. Dal Bello, C. Medana)</i> . . . . .	293
11.1. Introduzione . . . . .	293
11.2. Insetticidi . . . . .	295
11.2.1. Insetticidi organoclorurati . . . . .	295
11.2.2. Insetticidi organofosforici . . . . .	296
11.2.3. Carbammati . . . . .	299
11.2.4. Insetticidi di origine naturale: piretroidi, neonicotinoidi, lattoni macrociclici . . . . .	299
11.3. Erbicidi . . . . .	302
11.4. Fungicidi . . . . .	304
Bibliografia . . . . .	307

**12. Composti utilizzati nel doping sportivo**

<i>(C. Medana)</i> . . . . .	309
12.1. Introduzione . . . . .	309
12.2. Agenti anabolizzanti . . . . .	310
12.2.1. Steroidi anabolizzanti androgeni endogeni . . . . .	310
12.2.2. Steroidi anabolizzanti androgeni esogeni . . . . .	313
12.2.3. SARMs . . . . .	315
12.3. Ormoni peptidici, fattori di crescita e composti correlati . . . . .	317
12.3.1. Eritropoietina e analoghi . . . . .	317

12.3.2. Gonadotropine . . . . .	319
12.3.3. Corticotropina . . . . .	320
12.3.4. Ormone della crescita, GH . . . . .	320
12.3.5. Insulina . . . . .	320
12.4. Modulatori ormonali . . . . .	322
12.4.1. Inibitori dell'aromatasi . . . . .	322
12.4.2. SERMs e altri modulatori estrogenici . . . . .	323
12.4.3. Agenti attivi sulla funzione della miostatina . . . . .	323
12.4.4. Agonisti del recettore PPAR-delta e attivatori delle protein-kinasi . . . . .	323
12.5. Abuso di farmaci ai fini di doping . . . . .	325
12.5.1. Beta-agonisti adrenergici . . . . .	327
12.5.2. Diuretici e agenti mascheranti del doping . . . . .	327
12.5.3. Stimolanti, narcotici, cannabinoidi . . . . .	328
Bibliografia . . . . .	330

**13. Droghe di abuso**

<i>(C. Franchini, B. Schiavone)</i> . . . . .	331
13.1. Introduzione . . . . .	331
13.2. Classificazione delle droghe di abuso . . . . .	331
13.2.1. Droghe ad azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale . . . . .	332
13.2.2. Droghe ad azione stimolante sul Sistema Nervoso Centrale . . . . .	338
13.2.3. Droghe ad attività psicotropa (psichedelici) . . . . .	344
13.2.4. Cannabinoli . . . . .	347
Bibliografia . . . . .	350

**14. Radionuclidi e mezzi di contrasto**

<i>(E. Arena, C. Parenti, O. Prezavento)</i> . . . . .	351
14.1. Radionuclidi: radon e radio . . . . .	351
14.1.1. Introduzione . . . . .	351
14.1.2. Radiazioni e radioattività . . . . .	351
14.1.3. Radon . . . . .	353
14.1.4. Radio . . . . .	356
14.2. Agenti di contrasto . . . . .	359
14.2.1. Agenti di contrasto iodati . . . . .	360
14.2.2. Agenti di contrasto contenenti gadolinio . . . . .	361
Bibliografia . . . . .	369

<b>Indice analitico</b> . . . . .	371
-----------------------------------	-----

# Abbreviazioni

AA	acrilammide	CES	carbossilesterasi
2-AAF	2-acetilaminofluorene	CFC	clorofluorocarburo
AB	arsenobetaina	CFP	<i>ciguatera fish poisoning</i>
A $\beta$	beta-amiloide	CG	gonadotropina corionica
AcCoA	acetil-coenzima A	CHO	<i>chinese hamster ovary</i>
AChE, BChE	colinesterasi	CK	cloruro di cianogeno
AD	malattia di Alzheimer	CLP	<i>classification, labelling, and packaging</i>
ADH	alcol deidrogenasi	CMR	sostanze chimiche cancerogene, mutageniche o tossiche per la riproduzione
ADI	dose giornaliera accettabile		
AH	<i>aromatic hydrocarbon</i>	CNS	<i>central nervous system</i>
AhR	<i>aryl hydrocarbon receptor</i>	CoA	coenzima A
AHRE	<i>AhR response elements</i>	COHb	carbossiemo globina
AKR	aldo-cheto reduttasi	COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferasi
ALAD	acido $\delta$ -aminolevulinico deidratasi	CR	carbonil reduttasi
ALDH	aldeide deidrogenasi	CSA	<i>chemical safety assessment</i>
ALR	aldeide reduttasi	CTAC	clorotionilacetil cloruro
AMP	adenosin monofosfato	CTK	clorotiochetene
AMPK	kinasi attivata da AMP	CYP	citocromo P450
AP	anilinopirimidina	CYP19	aromatasi
AQP	acquagliceroporine	2,4-D	2,4-diclorofenolo
AR	recettore degli androgeni	DBP	dibutilftalato
ARNT	<i>aryl hydrocarbon receptor translocator protein</i>	DCA	dicloroacetato
AS	arsenocolina	DCAC	dicloroacetilcloruro
ATP	adenosina trifosfato	DCM	diclorometano
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>	DCVC	diclorovinilcisteina
BaP	benzo[ <i>a</i> ]pirene	DCVCS	diclorovinilcisteina solfossido
BBP	benzilbutilftalato	DCVG	diclorovinilglutazione
BCF	fattore di bioconcentrazione	DCVT	1,2-dicloroviniltiolo
BEE	barriera emato-encefalica	DD	diidrodiole deidrogenasi
BER	<i>base excision repair</i>	DDT	diclorodifeniltricloroetano
$\beta$ 2M	$\beta$ 2-microglobulina urinaria	DEHP	di(2-etilesil)ftalato
BMDL10	limite inferiore dell'intervallo di confidenza relativo alla dose di riferimento	DES	dietilstilbestrolo
BPA	bisfenolo A	DGA	dose giornaliera accettabile
BTX	benzene toluene xilene	DGEBPA	diglicidil-etero di bisfenolo A
CAR	recettore costitutivo per l'androstano	DGT	dose giornaliera tollerabile
CAT	catalasi	DHT	diidrotosterone
CB	recettore dei cannabinoidi	DIDP	diisodecilftalato
CCBL	$\beta$ -liasi cisteina coniugata	DINP	diisononilftalato
CCD	<i>colony collapse disorder</i>	DKP	dichetopiperazina
CEMA	acido 2-carbossietilmercapturico	DL <sub>50</sub>	dose letale 50
CERA	<i>continuous erythropoietin receptor activator</i>	DMA	acido dimetilarisnico
		DMBA	7,12-dimetilbenzo[ <i>a</i> ]antracene
		DMI	<i>demethylation inhibitor</i>
		DMT-1	<i>divalent metal transporter 1</i>

DOP	diottilftalato	ISC	<i>interstrand cross-links</i>
DPC	<i>DNA-protein cross-links</i>	ISS-CSC	Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale Sostanze Chimiche
DRE	<i>dioxin responsive elements</i>	i.v.	intravenoso
DSP	<i>dyarrhetic poisoning syndrome</i>	LCCP	<i>long chain chlorinated paraffin</i>
ECHA	Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche	LDPE	<i>low density polyethylene</i>
EDC	<i>endocrine disrupting chemical</i>	LH	ormone luteinizzante
EDTA	acido etilendiamminotetraacetico	LOAEL	livello più basso (concentrazione) al quale l'effetto avverso è osservabile
EFSA	<i>European Food Safety Agency</i>	LOEL	livello più basso (concentrazione) al quale l'effetto è osservabile
EH	epossido idrolasi	LPO	lactoperossidasi
ELV	<i>emission limit value</i>	LSD	dietilammide dell'acido lisergico
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>	MAM	6-monoacetilmorfina
EPO	eritropoietina	MAP	confezionamento in atmosfera protettiva
FAD	flavina adenina dinucleotide	MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
FAS	<i>fetal alcohol syndrome</i>	MBC	<i>methyl benzimidazole carbamate</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	MCCP	<i>medium chain chlorinated paraffin</i>
FMN	flavina mononucleotide	MCA	monocloroacetato
FMO	mono-ossigenasi flaviniche	MCE	monocloroetilene
FSH	ormone follicolo stimolante	MCP	<i>monocyte chemoattractant protein</i>
GABA	acido gamma-amminobutirrico	MEHP	mono-2-etilesil-ftalato
2-GEMA	acido 2-guanil-etilmercapturico	MEOS	<i>microsomal ethanol oxidizing system</i>
GGT	gamma glutamil transferasi	MF	fattore di modificazione
GH	ormone della crescita	MIC	metile isocianato
GHS	<i>globally harmonised system of classification and labelling of chemicals</i>	MMA	acido monometilarsonico
Glu	glutammato	MMR	<i>mismatch repair</i>
GPx	glutazione perossidasi	MPO	mieloperossidasi
GR	glutazione reductasi	MR	metabolita reattivo
GRAS	<i>generally recognized as safe</i>	MT	metallotioneine
GSH	glutazione	MVK	metilvinil chetone
GSSG	glutazione ossidato (disolfuro)	NAC	<i>N</i> -acetil cisteina
GST	glutazione <i>S</i> -transferasi	NAD <sup>+</sup>	nicotinammide adenina dinucleotide
GTF	<i>glucose tolerance factor</i>	NADH	nicotinammide adenina dinucleotide ridotto
GTX	goniautossina	NADP <sup>+</sup>	nicotinammide adenina dinucleotide fosfato
HAAC	acido aloacetico	NADPH	nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto
HAN	aloacetoni-trili	NANA	<i>N-acetylneuraminic acid</i>
Hb	emoglobina	NAT	<i>N</i> -acetil-transferasi
HbF	emoglobina fetale	NDMA	<i>N</i> -nitrosodimetilamina
HCA	<i>heterocyclic amines</i>	NEM	<i>N-ethylmaleimide sensitive factor</i>
HCB	esaclorobenzene	NER	<i>nucleotide excision repair</i>
hCG	gonadotropina corionica umana	NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartato
HCFC	<i>hydrochloro-fluorinated carbon</i>	NNK	4-(metilnitrosammino)-1-(3-piridil)-1-butanone
HDPE	<i>high density polyethylene</i>	NNN	<i>N</i> -nitrosonornicotina
HER	fattore di crescita dell'epidermide	NOAEL	livello (concentrazione) senza effetto avverso osservato
hGH	ormone della crescita umano	NOEL	livello senza effetto osservato
HIF	fattore inducibile dell'ipossia	NOM	<i>natural organic matter</i>
HNE	4-idrossi-2-nonenale	NOS	ossido nitrico-sintasi
HPA	asse ipotalamo-ipofisario	NQO	chinon reductasi
3-HPMA	acido 3-idrossi propilmercapturico	Nrf2	fattore di trascrizione nucleare eritroide-2
5-HT	5-idrossitriptamina (serotonina)	NTE	<i>neuropathy target esterase</i>
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>	NTS	nitrosammine tabacco-specifiche
IAAF	<i>International Association of Athletics Federations</i>	OA	ossalato
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>	O <sub>2</sub> Hb	ossiemo-globina
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>		
IPA	idrocarburi policiclici aromatici		
IPCS	<i>International Programme on Chemical Safety</i>		
IQ	2-amino-3-metil-imidazochinolina		

OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità	SCCP	<i>short chain chlorinated paraffin</i>
OPMA	S-(3 ossipropil)-N-acetilcisteina	SDHI	<i>succinate dehydrogenase inhibitor</i>
8oxoG	7,8-diidro-8-oxoguanina	SeCys	selenocisteina
PA	<i>phenyl amide</i>	SeMet	seleniometionina
PAP	3'-fosfoadenosina-5'-fosfato	SeMetSeCys	selenometilselenocisteina
PAPS	3'-fosfoadenosina 5'-fosfosolfato	SERDs	<i>selective estrogen receptor degraders</i>
PAS	<i>PER-ARNT-SIM protein domain</i>	SERM5	modulatori selettivi del recettore degli estrogeni
PBG	porfobilinogeno	SHBG	<i>sex hormone binding globulin</i>
PBT	<i>persistent, bioaccumulable, and toxic</i>	SIM	<i>single minded protein</i>
p.c.	peso corporeo	SOD	superossido dismutasi
PC	policarbonato	SRB	<i>styrene-butadiene rubber</i>
PCB	bifenile policlorurato	STX	saxitossina
PDH	piruvato deidrogenasi	SULT	sofotransferasi
PE	polietilene	SVHC	<i>substances of very high concern</i>
PEG	polietilenglicole	SWHS	<i>Seveso Women's Health Study</i>
PER	<i>periodic circadian protein</i>	2,4,5-T	2,4,5-triclorofenolo
PET (o PETE)	polietilene tereftalato	TCA	tricloroacetato
PFC	<i>perfluorinated hydrocarbon</i>	TCDD	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina
PFOA	acido perfluoroottanico	TCE	tricloroetilene
PFOS	perfluoroottanosolfonato	TCEO	tricloroetilene epossido
PFP	<i>palytoxin fish poisoning</i>	TCOG	tricloroetanolo glucuronato
PGHS	prostaglandina G/H sintasi	TCOH	tricloroetanolo
PKU	fenilchetonuria	TCP	2,4,5-triclorofenolo
PM <sub>2,5</sub>	polveri sospese con diametro inferiore ai 2,5 micrometri	TD50	dose che incrementa il rischio di comparsa di tumori del 50%
PM <sub>10</sub>	polveri sospese con diametro inferiore ai 10 micrometri	THC	tetraidrocannabinolo
p.o.	<i>per os</i>	THM	trialometano
PON	arilesterasi/paraossonasi	TLV	valore limite di soglia
POPs	<i>persistent organic pollutants</i>	TLV-C	valore limite di soglia – valore di tetto
PP	<i>phenyl pyrrole</i>	TLV-STEL	valore limite di soglia – limite per breve tempo di esposizione
PPAR $\alpha$	recettore attivato dai proliferatori perossisomiali $\alpha$	TLV-TWA	valore limite di soglia – media ponderata nel tempo
PPAR $\delta$	recettore attivato dai proliferatori perossisomiali $\delta$	TMAO	trimetil arsinossido
PSP	<i>paralytic shellfish syndrome</i>	TMT	tiolo-S-metiltransferasi
PVC	polivinilcloruro	TrxR	tiorredossina riduttasi
PXR	recettore X per il pregnano	TSH	ormone tireotropo
QI	quoziente intellettuale	TTC	coefficiente di trasferimento trofico
QOI	<i>quinone outside inhibitor</i>	TTCA	acido 2-tiotiazolidin-4-carbossilico
Rb	proteina retinoblastoma	TTX	tetrodotossina
RDA	<i>recommended daily allowance</i>	TWI	dose settimanale tollerabile
REACH	<i>Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals</i>	UDPGA	acido uridin-5'-difosfo- $\alpha$ -D-glucuronico
RNS	specie reattive dell'azoto	UF	fattore di instabilità
ROS	specie reattive dell'ossigeno	UGT	uridin-difosfato glucuronosiltransferasi
RR	ricetta ripetibile	UNEP	<i>United Nations Environment Program</i>
RWP	<i>red whelk poisoning</i>	VOC	<i>volatile organic compounds</i>
SAM	S-adenosil-L-metionina	vPvB	<i>very persistent and very bioaccumulative</i>
SARMs	modulatori selettivi del recettore degli androgeni	VTA	area tegmentale ventrale
s.c.	sottocutaneo	WHO	<i>World Health Organization</i>
		XRE	<i>xenobiotic responsive elements</i>
		ZZP	zincoptoporfirina