

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

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 Dichiara

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. Interalegeni 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 α,β 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

Indice analitico	371
-----------------------------------	-----

Abbreviazioni

AA	acrilammide	CES	carbossilesterasi
2-AAF	2-acetilaminofluorene	CFC	clorofluorocarburo
AB	arsenobetaina	CFP	<i>ciguatera fish poisoning</i>
A β	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-O-metiltransferasi
ALAD	acido δ -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
		DCAC	dicloroacetilcloruro
AS	arsenocolina	DCM	diclorometano
ATP	adenosina trifosfato	DCVC	diclorovinilcisteina
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>	DCVCS	diclorovinilcisteina solfossido
		DCVG	diclorovinilglutazione
BaP	benzo[a]pirene	DCVT	1,2-dicloroviniltiolo
BBP	benzilbutilftalato	DD	diidrodiole deidrogenasi
BCF	fattore di bioconcentrazione	DDT	diclorodifeniltricloroetano
BEE	barriera emato-encefalica	DEHP	di(2-etilesil)ftalato
BER	<i>base excision repair</i>	DES	dietilstilbestrolo
β 2M	β 2-microglobulina urinaria	DGA	dose giornaliera accettabile
BMDL10	limite inferiore dell'intervallo di confidenza relativo alla dose di riferimento	DGEBPA	diglicidil-etero di bisfenolo A
		DGT	dose giornaliera tollerabile
BPA	bisfenolo A	DHT	diidrotosterone
BTX	benzene toluene xilene	DIDP	diisodecilftalato
CAR	recettore costitutivo per l'androstano	DINP	diisononilftalato
CAT	catalasi	DKP	dichetopiperazina
CB	recettore dei cannabinoidi	DL ₅₀	dose letale 50
CCBL	β -liasi cisteina coniugata	DMA	acido dimetilarsinico
CCD	<i>colony collapse disorder</i>	DMBA	7,12-dimetilbenzo[a]antracene
CEMA	acido 2-carbossietilmercapturico	DMI	<i>demethylation inhibitor</i>
CERA	<i>continuous erythropoietin receptor activator</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 ⁺	nicotinammide adenina dinucleotide
GTF	<i>glucose tolerance factor</i>	NADH	nicotinammide adenina dinucleotide ridotto
GTX	goniautossina	NADP ⁺	nicotinammide adenina dinucleotide fosfato
HAAC	acido aloacetico	NADPH	nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto
HAN	aloacetitrilli	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 ₂ 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	solfotransferasi
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 _{2,5}	polveri sospese con diametro inferiore ai 2,5 micrometri	TD50	dose che incrementa il rischio di comparsa di tumori del 50%
PM ₁₀	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 α	recettore attivato dai proliferatori perossisomiali α	TLV-TWA	valore limite di soglia – media ponderata nel tempo
PPAR δ	recettore attivato dai proliferatori perossisomiali δ	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- α -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