



Centro Stampa

**ATTENZIONE QUESTI APPUNTI SONO OPERA DI STUDENTI , NON SONO STATI VISIONATI
DAL DOCENTE. IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.**

N° 3771

**TOSSICOLOGIA
2001-2002**

DI SARNICO SARA

TOSSICOLOGIA 2001/2002

Corso di Laurea in Farmacia

PRINCIPI GENERALI DI TOSSICOLOGIA

Cenni storici

Aree di studio e di specializzazione in tossicologia

Classificazione degli agenti tossici

Definizione degli effetti indesiderati prodotti da uno xenobiotico

Significato di tossicità locale e sistemica

Interazione fra più xenobiotici e risposte tossiche

Selettività dell'effetto tossico

Meccanismi d'interferenza degli xenobiotici con i processi fisiologici cellulari

Concetti e meccanismi che stanno alla base dei processi di assorbimento, biotrasformazione, distribuzione ed escrezione di uno xenobiotico.

Valutazione dell'effetto tossico e modelli sperimentali di tossicità:

Ruolo della sperimentazione animale nella ricerca tossicologica

Modelli sperimentali per la valutazione delle tossicità acuta, sub-acuta e cronica

Scelta del test e validazione normativa

Principi di progettazione di una indagine sperimentale

Significato dell'analisi statistica delle misure sperimentali

Cancerogenesi:

Considerazioni generali

Cancerogeni genotossici ed epigenetici

Fasi del processo cancerogenetico ed interazione del cancerogeno con il DNA

Variazioni cellulari fenotipiche cancerogeno-indotte

Meccanismo d'azione degli agenti Iniziatori e Promotori

Interazioni dei cancerogeni chimici con i geni *onc* e *anti oncogeni*

Meccanismo di progressione

Principali gruppi di cancerogeni chimici: Idrocarburi policiclici aromatici

Amine aromatiche

Coloranti azoici

Nitrosamine

Agenti alchilanti

Cancerogenesi fetale e neonatale

Mutagenesi chimica

Siti di reazioni nel DNA : tipi di danneggiamento e riparazione del DNA.

Meccanismi di Incorporazione di una base analoga
Meccanismi di Intercalazione.
Mutazioni puntiformi, mutazioni a scorrimento del modulo di lettura.
Delezione e duplicazione dei geni.
Conseguenze biologiche delle mutazioni.
Cenni ai più comuni test di mutagenesi: Test di Ames
Test citogenetici in vivo e in vitro
Test in vivo di aberrazioni cromosomiche
Test del micronucleo

Teratogenesi chimica:

Cenni storici e principi fondamentali.
Stadi di sviluppo embrionale nel mammifero
Meccanismi di teratogenesi e principali agenti teratogeni
Farmaci teratogeni nell'uomo.
Definizione del livello di teratogenicità (formula di Wilson)
Relazione tra difetti genetici e agenti teratogeni
Cenni di teratologia sperimentale e comportamentale.

Manipolazioni genetiche a scopo terapeutico ed evolutivo: significato e concetti

LE SOSTANZE TOSSICHE

Inquinanti atmosferici:

Meccanismo di assorbimento
Sito alveolare: rimozione o deposito
Meccanismo d'azione dei principali inquinanti atmosferici:

SO₂

H₂SO₄

NO₂

Aldeidi

O₃ Fitotossicità

Biomonitoraggio

CO

Tossicità acuta e cronica da esposizione ad inquinanti atmosferici

Cenni anatomo-fisiologici dell'apparato respiratorio e test di valutazione funzionale

Meccanismi di compromissione funzionale del polmone: amianto e mesotelioma pleurico

Concetto di sensibilizzazione e dimostrazioni sperimentali

Dipendenza fisica e sindrome di astinenza

Concetto di rinforzo e dimostrazioni sperimentali

Modulazione farmaco/tossicologica della secrezione neuronale

Alcool etilico: Assorbimento e livelli alcolemici

Escrezione polmonare ed urinaria

Metabolismo epatico

Meccanismo d'azione: ipotesi e dimostrazioni

Effetti tossici da assunzione acuta ed intervento terapeutico

Effetti tossici da assunzione cronica: danno epatico

Danno cerebrale

Sindrome alcolico-fetale

Sindrome da malnutrizione

Encefalopatia di Wernicke

Psicosi di Korsakoff

Alcolismo: effetto di rinforzo positivo

Fattori genetici predisponenti

Osservazioni cliniche con tecniche di bioimmagine

Tomografia computerizzata (TC)

Tomografia computerizzata ad emissione di fotone unico (SPECT)

Farmaco terapia della dipendenza da etanolo

Interazioni etanolo-farmaci.

Cocaina:

Cenni storici

Assorbimento, biotrasformazione, distribuzione ed escrezione

Meccanismo d'azione e modificazioni neuronali conseguenti all'assunzione

Effetti a diverse dosi e conseguenze tossiche all'uso cronico

Tossicità fetale: sindrome del bambino agitato

Intervento terapeutico e psicofarmacoterapia

Amfetamine:

cenni storici

Meccanismo d'azione

Dipendenza e tolleranza

Effetti centrali e periferici a diversa dose ed impiego terapeutico

Metamfetamina

Psichedelici: cenni alle principali categorie ed effetti tossici

Caffeina:

generalità

Farmacocinetica

Effetti farmacologici ed impiego terapeutico

Meccanismo d'azione

Caffeinismo

Tolleranza e dipendenza

Nicotina:

generalità

Farmacocinetica

Meccanismo d'azione

Effetti farmacologici e tossicità

Dipendenza psicofisica e terapia sostitutiva.

Tossicità di alcune categorie di farmaci

Antidepressivi: IMAO, TCA

Benzodiazepine

Barbiturici

Anticolinergici centrali

Fenotiazine

Oppioidi

Digitatici

Testi consigliati:

Helmut Greim and Erhard Delm – Tossicologia – Zanichelli.

Casarett and Doull's - Tossicologia – EMSI

Goodman and Gilman - Le basi Farmacologiche della Terapia – McGraw-Hill.

Benzene: Impiego industriale e privato
 Significato e risultati del progetto MACBETH
 Effetti di tossicità acuta e cronica
 Metaboliti tossici e meccanismo d'azione
 Comuni test diagnostici

I Pesticidi

Impiego e rischi d'esposizione.

Insetticidi - Organoclorurati: cenni storici e classificazione.

Meccanismo d'azione.

Effetto estrogenico: alterazione locale della produzione estrogenica

Errore metabolico e sintesi di intermedi reattivi;

Ripercussioni ambientali.

Tossicità acuta ed intervento terapeutico.

Anticolinesterasici: Organofosforici

Carbamati

Cenni storici

Struttura dell'Acetilcolinesterasi .

Classificazione degli agenti anticolinesterasici in base alla durata d'azione

Azioni farmacologiche e tossiche degli agenti anticolinesterasici

Intossicazioni acute e possibilità d'intervento terapeutico.

Piretroidi: Meccanismo d'azione e tossicità

Metalli pesanti

Mercurio: caratteristiche e fonti di diffusione ambientale.

Meccanismo d'azione

Assorbimento, biotrasformazione, distribuzione ed escrezione

Effetti tossici delle diverse forme chimiche in relazione alle diverse vie di penetrazione; *mercurio metallico*

vapori di mercurio

composti inorganici del mercurio

composti organici del mercurio

Interventi terapeutici

Sicurezza d'impiego dei disinfettanti organo-mercuriali

Sicurezza d'impiego dell'amalgama dentale al mercurio

Mercurio ed Ecosistema

Arsenico: Caratteristiche e fonti di diffusione ambientale

Meccanismo d'azione

Assorbimento, biotrasformazione, distribuzione, escrezione
 Sintomatologia da avvelenamento acuto e cronico
 Intervento terapeutico.

Cadmio: Caratteristiche e fonti di diffusione ambientale

Assorbimento, biotrasformazione, distribuzione, escrezione

Tossicità da esposizione acuta e cronica e possibilità di intervento terapeutico

Piombo: Caratteristiche e fonti di diffusione ambientale

Meccanismo d'azione e biosintesi dell'EME

Assorbimento, biotrasformazione, distribuzione, escrezione

Ridistribuzione e Depositi: influenza dei fosfati e dell'ormone

Paratiroideo

Sintomatologia da avvelenamento acuto e cronico

Significato dei più comuni test clinici: piombemia

dosaggi enzimatici

piomburia

piombo chelabile

Interventi terapeutici.

Tecniche d'ingegneria genetica applicate al monitoraggio dei metalli ambientali:
 creazione di biosensori specifici.

Antagonisti dei metalli

Edetato disodico calcico: meccanismo d'azione

Vie di somministrazione ed efficacia terapeutica

Assorbimento, distribuzione ed escrezione

Tossicità renale

Dimercaprol: meccanismo d'azione

Vie di somministrazione ed efficacia terapeutica

Tossicità

Succimer: vantaggi terapeutici

Tossicità

Penicillamina:

Deferoxamina.

Sostanze psicoattive

Definizione e significato di abuso, tossicodipendenza e dipendenza psichica

Origini della dipendenza: modelli sperimentali

Variabili relative all'ospite

Fattori ambientali

Concetto di tolleranza

Significato di tolleranza innata, acquisita, acuta e crociata

Q

INDICE

pag. 1

INTRODUZIONE

SCOPI TOSSICOLOGIA

2

AREE SPECIALIZZAZIONE TOSSICOLOGIA

3

MANIFESTAZIONE TOSSICA

3

CLASSIFICAZIONE GENERALE AGENTI TOSSICI

4

CLASSIFICAZIONE CLINICA AGENTI TOSSICI

4

EFFETTI INDESIDERATI

5

ORGANO BERSAGLIO

6

MODALITA' INTERAZIONE TRA XENOBIOTICI

7

ORIGINE DIPENDENZA

10

DIPENDENZA FISICA

15

SECREZIONE NEUROTRASMETTORI

20

IMMAGAZINAMENTO

21

COCAINA

INTRODUZIONE

29

DOSAGGI

39

ASSORBIMENTO

34

DISTRIBUZIONE

39

ELIMINAZIONE

35

MECCANISMO D'AZIONE

36

CINETICA E TOSSICITA'

40

EFFETTO FARMACOLOGICO

40

EFFETTI FETALI

43

STRATEGIE TERAPEUTICHE E PREVENTIVE

45

ANFETAMINE

INTRODUZIONE

49

EFFETTI FARMACOLOGICI

50

MECCANISMO D'AZIONE

53

IMPIEGHI TERAPEUTICI

56

CLASSIFICAZIONE AMFETAMINE	pag. 58
MECCANISMO AZIONE DIVERSE ANT.	60
MECC. NEURODEGEN. NEUR. ECSTASY	63
FARMACOCINETICA	65
EFFETTI	66
PAATOLOGIE	67
CAFFEINA	
INTRODUZIONE	69
FARMACOCINETICA	70
INDICHI TERAPEUTICI	70
MECC. AZIONE	71
RUOLO BIOLOGICO PURINE	75
PROPRIETA' FARMACOLOGICHE	76
EFFETTI SPECIFICI CAFFEINA	76
NICOTINA	
INTRODUZIONE	78
ASSORBIMENTO	82
DISTRIBUZIONE	82
MEATABOLISMO	82
EFFICACIA	82
DOSAGGIO	82
EFFETTI FARMACOLOGICI	83
EFFETTI SU SNP	83
EFFETTI SU SNC	84
AZIONE ANTIDIURETICA	85
EFFETTI SU SIST. CARDIO CIRCOLATORIO	86
EFFETTI GIUNDOCAVI	87
MECCANISMO AZIONE	88
RECEZIONE NICOTINICA	89
MODULAZ. ATTIVITA' RECEPTORI NICOTINICI	92

b

SOSTANZE TERAPEUTICHE

pag. 93

ALCOLETRICO

INTRODUZIONE	95
CLASSIFICAZIONE GRADO ALCOLICO	96
MISURAZIONE TASSO ALCOLICO	98
METABOLISMO	98
EFFETTI FARMACOLOGICI	102
EFFETTI TERATOGENI	108
ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ...	111
MECCANISMO D'AZIONE	115
INTERAZIONE ALCOL-FARMACI	121
DISOLUTIVITÀ	123

OPPIOIDI

INTRODUZIONE	127
MECCANISMO D'AZIONE	130
FARMACOCINETICA	144
EFFETTI FARMACOLOGICI e Tossicità	145
SINTOMI GASTRO-INTESTINALI	147
EFFETTI NEONATALI	148
EFFETTI FACILITANTE IDENTIFICABILI E INDIVIDUABILI	148
INTOSSICAZIONE ACUTA (OVERDOSE)	149
CRISI DI ASTINENZA DA OPIOIDI (ACUTA)	149
SINDROME DI ASTINENZA PROTRATTA	150
TERAPIA FARMACOLOGICA	151

CANNABIS

INTRODUZIONE	152
EFFETTI FARMACOLOGICI	155
THC e APPRENDIMENTO	157
EFFETTO RINFORZO	158
IMPIEGHI TERAPEUTICI	159

ALLUCINOGENI PSICHEDELICI

INTRODUZIONE	pag. 160
ANTICOLINERGICI	160
CATECOLAMINICI	160
SEROTONINICI	161
SINDROME PSICHEDERICA	162
• SCHEMA CONCLUSIVO (SOST. PSICOATTIVE)	165
EFFETTO TOSSICO METALLI PESANTI	167
PIOMBO	

INTRODUZIONE

169

ASSORBIMENTO

170

DISTRIBUZIONE

171

MODALITA' DI ESPOSIZIONE PIOMBO NELLE OSSA

172

ESCREZIONE

173

INTOSSICAZIONE ACUTA

174

SINTOMI

174

INTOSSICAZIONE CRONICA

175

SINTOMI

175

TERAPIA FARMACOLOGICA

177

TEST DIAGNOSTICI

178

TEST DI ESPOSIZIONE

179

TEST DI RISPOSTA BIOLOGICA

181

MERCURIO

CARATTERISTICHE

185

IMPIEGIO

185

MECCANISMO D'AZIONE

185

MERCURIO METALLICO

186

MERCURIO INORGANICO (SALINEROMIO)

189

MERCURIO ORGANICO

191

VALORI DI SICUREZZA

193

C

	TOSSICITA' DISINFETTANTI	193
	TERAPIE FARMACOLOGICHE	194
ARSENICO		
	INTRODUZIONE	197
	EFFETTI TOSSICI	199
CADMIO		
	INTRODUZIONE	202
	ASSORBIMENTO	209
	TOSSICITA' ACUTA	208
	TOSSICITA' CRONICA	209
	TERAPIE FARMACOLOGICHE	209
EDTATO DISODICO SALCIO		210
DIMERCAPIOLO		214
SODCIUMER		216
DENICILLAMINA		217
MANGANESE		
	INTRODUZIONE	219
	TOSSICITA' CRONICA	220
FERRO		
	INTRODUZIONE	222
	TOSSICITA' ACUTA	223
	TOSSICITA' CRONICA	223
BIOMARKERS		224
INQUINAMENTO AMBIENTALE		
	PONTI EMISSIONI	227
	PONTI EMISSIONI	227
PROGETTO MACBETH		228
BENZENE		
	INTRODUZIONE	231
	PONTI EMISSIONE	232

232	FONTEMISSIONE AMBIENTALE	232
232	FONTEMISSIONE DOMESTICHE	232
232	FONTEMISSIONE METABOLICI	232
234	ASSORBIMENTO, ACCUMULO, METABOLISMO	234
234	EFFETTI TOSSICI	234
237	METABOLISMO TOSSICI + MECCANISMO AZIONE	237
238	BIOMARKERS MONITORAGGIO	238
240	INTERVENTI ANTIDIFFUSIONE	240
	INQUINAMENTO ATMOSFERICO	
241	TOSSICITA' DA PARTICOLATO	241
245	INQUINAMENTO URBANO	245
246	INQUINAMENTO OSSIGENANTE	246
	BLOSSO DI ZOLFO	
247	INTRODUZIONE	247
247	EFFETTI TOSSICI	247
247	ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE	247
247	ACIDO SOLFORICO	247
	OZONO	
250	INTRODUZIONE	250
251	TOSSICITA'	251
252	FITOTOSSICITA'	252
253	MECCANISMO FITOTOSSICITA'	253
256	MODELLI BIOMONITORAGGIO AMBIENTALE	256
	BLOSSO DI AZOTO	
258	INTRODUZIONE	258
258	EFFETTI TOSSICI	258
	OSSIDO CARBONICO	
259	INTRODUZIONE	259
260	EFFETTI TOSSICI	260
261	DANNI	261

d

ESITO E DECORSO INTOSSICAZIONE	263
DIAGNOSI	264
DANNI FETALI	264
TRATTAMENTO	264
TOSSICOLOGIA SISTEMA RESPIRATORIO	
INTRODUZIONE	265
FISIOLOGIA E FUNZIONALITA' POLMONARE	268
VALUTAZIONE FUNZIONALITA' POLMONARE	268
FASI PROCESSO INFIAMMATOIO	270
CRONICIZZAZIONE PROCESSO INFIAMM.	271
AMIANTO	
INTRODUZIONE	274
ELIMINAZIONE	275
MECCANISMI DI CANCEROGENESI	276
EFFETTI PATOLOGICI	277
TERATOLOGIA	278
TERATOGENESI	
INTRODUZIONE	279
CLASSIFICAZIONE MALFORMAZIONI	283
MORTUOSTA'	283
MALFORMAZIONI MAGGIORI	284
ANOMALIE	285
PRINCIPI DI TERATOGENESI	287
LIVELLO SOGLIA O DOSE DIPENDENZA	291
MECCANISMI DI TERATOGENESI	292
AGENTI TERATOGENI	293
TERATOLOGIA SPERIMENTALE	
INTRODUZIONE	297
METODOLOGIE RIVELAMENTO MALFORMAZIONI	297
METODI INDAGINE TERATOGENICA	297

MECCANISMI PARTICOLARI TERATOGENESI	299
MECCANISMI CONTROLLO GENETICO AC RETINICO	303
CANCEROGENESI	
INTRODUZIONE	304
APPLICAZIONE AGENTI CANCEROGENI	310
MECCANISMI AZIONE AGENTI INIZIATORI	311
MECCANISMI AZIONE AGENTI PROMOTORI	313
INTERAZIONE CANCEROGENI CHIMICI GENI ONC	315
ANTIONCOGENI	318
RADIAZIONI SOLARI	321
XEROESTROGENI	328
GRUPPI CANCEROGENI CHIMICI	
IDROCARBURI POLICICLICI AROMATICI	334
AMINE (AROMATICHE, NITROSAMINE)	335
POLIMOLFISTI TOSSICOLOGICAMENTE RILEVANTI	
INTRODUZIONE	344
ACETILTRANSFERASI	344
MONOOSSIGENASI P-450 DIPENDENTI	345
MONOOSSIGENASI FLAVINO DIPENDENTI	346
GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI	346
α 1 ANTIPROTEASI (O ANTITRIPSINA)	347
PROTEINA SENSORIALE	347
TERAPIA GENICA	
INTRODUZIONE	349
OSTACOLI ALLA TERAPIA GENICA	351
DIFFICOLTÀ TECNICHE	356
TERAPIA GENICA SUICIDA	357
APPLICAZIONE TERAPIA GENICA	359
TRANSGENIE E MODUL. FARMACI	363
TECNICHE INDIVIDUAZ. EFF. CANCEROGENI ..	366

e

ANTIDEPRESSIVI

INTRODUZIONE	371
CATEGORIE (ELENCO)	378
INIBITORI IRREVERSIBILI MAO	380
INIBITORI REVERSIBILI MAO	381
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	382
SSRI	385
SNRI	387
ANTIDEP. ad AZ. NONADRENERGICA	388
ANTIDEP. ad AZ. DOPAMINERGICA	388
EFFETTI TOSSICI	389
EFFETTI TOSSICI PARTICOLARE GRAVI	390
TOSSICITA' CEREBRALE / INTERAZIONE...	390

BENZODIAZEPINE

INTRODUZIONE	393
STRUTTURA	399
TEMPI INSORGENZA EFFETTI	399
DIPENDENZA e SINDROME ASTINENZA	401+410
TOLLERANZA	402+412
METABOLISMO	404
EFFETTI COLLATERALI	409
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	410
PREVENZIONE	412
SINDROME INTOSSICAZIONE ACUTA	412

ANTIPISSICOTICI

INTRODUZIONE	414
--------------	-----

FENOTIAZINE

INTRODUZIONE	419
SINTOMATOLOGIA	419
INTERVENTO TERAPEUTICO	420

ANTI PARINSON

INTRODUZIONE	424
LEVO DOPA	430
EFFETTI COLLATERALI	430
FLUTAZIONE RISPOSTA TERAPEUTICA	431
SINDROME DA TRATTAMENTO A LUNGA DURATA...	431
FARMACOLOGIA COMBINATA MULTICA	433
NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE	439

BARBITURICI

INTRODUZIONE	442
MECCANISMO D'AZIONE TOSICA	443
SINTOMATOLOGIA	444
INTERVENTO TERAPEUTICO	445

ANTICOLINERGICI CENTRALI

INTRODUZIONE	446
SINTOMATOLOGIA	446
INTERVENTO TERAPEUTICO	447
AZIONI FARMACOLOGICHE E...	452

CARBAMMATI

INTRODUZIONE	454
EFFETTI DA INTOSSICAZIONE ACUTA	455
INTERVENTO TERAPEUTICO	455

INSETTICIDI

INTRODUZIONE	457
INSETTICIDI ORGANOCLOROLATI	457
OSSERVAZIONI E EFFETTI...	459
SEGNI E SINTOMI DI AVVELENAMENTO	460
MECCANISMO D'AZIONE	461

LEZIONI POTENZIANTE

1

Tossicologia

prof. Ghi

Torino 10/10/2001

La tossicologia sta avendo un interesse sempre maggiore nella vita di tutti i giorni.

È importante il problema da tossicità da:

- farmaci
- additivi contenuti in altre sostanze

Questa disciplina sta avendo un rilievo importantissimo.

È fondamentale conoscere delle sostanze in grado di curare, di procurare beneficio a determinate patologie, anche i rischi negativi.

Si va a studiare gli effetti di una xenobiotica.

Xenobiotica: sostanza estranea introdotta in un organismo.

La tossicologia studia gli effetti nocivi sull'uomo.

sull'ambiente

sull'ecosistema

Si va a studiare gli effetti che queste sostanze nocive sono in grado di produrre nell'ambiente che circonda, comunque si va a studiare qualsiasi tipo di effetto nocivo che si ripercuote sull'uomo.

Si va incontro a continue scoperte di sostanze che sono considerate in determinati periodi della storia come assolutamente non nocive, invece in altri periodi si rivelano altamente tossiche.

Ad esempio Piombo

Non si può conoscere con queste o elencare esattamente delle sostanze tossiche.

Altre a visualizzazione e a capire il meccanismo mediante cui agiscono queste sostanze, ma si devono andare a visualizzare quali sono gli organi e gli apparati che

vengono coperti maggiormente da queste sostanze.
La tossicologia è la scienza che studia gli effetti indesiderati delle sostanze chimiche o naturali sugli organismi.
La tossicologia è una scienza molto antica.
La tossicologia è nata come la scienza che studiava i veleni.
Con Paracelso si è reso conto che "ogni sostanza può rivelarsi tossica a seconda della dose, della quantità con cui viene utilizzata".

Ciò definiva il limite tra effetto tossico ed effetto benefico.
Con la rivoluzione Industriale incominciò ad essere più importante lo studio delle sostanze che hanno un effetto nocivo sull'organismo.

Ai primi del Novecento si incominciò a rappresentare la distribuzione e la diffusione degli additivi alimentari e delle sostanze alimentari o farmacologiche che potevano potenzialmente sopprimere effetti tossici e potevano rappresentare un rischio per il benessere dell'uomo.

Torino 10/10/2001

SCOPI TOSSICOLOGIA

Gli scopi della tossicologia sono:

- 1) descrittivo esecuzione dei test tossici nell'animale da esperimento
- 2) funzionale studio dei meccanismi attraverso cui le sostanze tossiche producono la loro tossicità
- 3) normativo rappresentazione della diffusione di un farmaco o di una sostanza chimica e così rappresentare un rischio potenziale per l'uomo e per l'ecosistema.

La tossicologia può avere diverse competenze.

Ogni sostanza può potenzialmente comportarsi da tossico.

3

a seconda delle dose, a seconda della quantità in cui viene introdotto con l'organismo vivente o viene dispersa nell'ambiente.

È fondamentale l'esistenza di un organo di depurazione che consenta di imporre dei limiti.

AREE SPECIALIZZAZIONE TOSSICOLOGIA

La tossicologia presenta diverse aree di specializzazione che possono essere indicate come:

TOSSICOLOGIA FORENSE studio degli aspetti medico-legali

TOSSICOLOGIA CLINICA studio delle patologie causate o correlate all'assunzione di una sostanza tossica o comunque di una sostanza che potenzialmente può provocare effetto tossico.

TOSSICOLOGIA AMBIENTALE studio dell'azione degli inquinanti ambientali sugli organismi.

ECOTOSSICOLOGIA studio dell'impatto delle sostanze tossiche sulla popolazione animale all'interno dell'ecosistema.

MANIFESTAZIONE TOSSICA

Che cosa è questa manifestazione tossica? La manifestazione tossica può essere molto complessa ed è difficile da definire con esattezza.

All'interno di canoni generali si può dire che la MANIFESTAZIONE TOSSICA è condizionata da tre fattori fondamentali, che sono quelli che determinano una manifestazione tossica o per lo meno le manifestazioni o meno di un effetto tossico.

① Interazione dello xenobiotico con specifici siti d'azione

② Concentrazione adeguata all'interno dell'organismo

③ tempo di contatto adeguato

CLASSIFICAZIONE GENERALE degli AGENTI Tossici

Le sostanze tossiche dovrebbero in qualche modo essere catalogate, classificate.

È molto difficile eseguire una classificazione delle sostanze tossiche per diversi motivi.

1. la classificazione non può essere effettuata attraverso un'unica caratteristica, ma si devono tenere presenti diversi fattori.

Nessuna classificazione singola può essere applicata all'intero spettro degli agenti tossici; è necessario quindi ricorrere all'uso di combinazioni tra le diverse classificazioni che consideriamo:

- gli organi bersaglio che la sostanza è in grado di danneggiare. Come organo bersaglio si indica l'organo più sensibile all'effetto della sostanza.
- la destinazione d'uso delle sostanze tossiche ad esempio Pesticidi.
- il tipo d'effetto delle sostanze tossiche.
- lo stato fisico delle sostanze tossiche.
- la via d'ingresso delle sostanze tossiche.

CLASSIFICAZIONE CLINICA degli AGENTI Tossici

Dal punto di vista più pratico, la classificazione dei tossici è invece molto più riduttiva.

Questa è una classificazione basata sulla via d'azione degli effetti.

- Gli agenti tossici possono essere classificati in base alle caratteristiche d'azione in:
- RAPIDI: provocano una rapida inibizione dei centri

bulbani. Effetti non sono molto rapidi ma anche molto gravi. (Ad esempio monossido di carbonio CO, cianuri, etici, ...)

IRITANTI

In questa categoria sono raccolte tutte quelle sostanze che sono in grado di produrre un'azione infiammatoria agendo direttamente a livello delle mucose con conseguente leggero danno (Ad esempio anidridi, acidi, ...)

CORROSIVI

provocano una vera e propria necrosi data dai tessuti con cui vengono a contatto (Ad esempio AgNO_3 , alcoli, ossiacidi)

La tossicologia è strettamente correlata con la farmacologia.

In realtà si deve precisare che gli effetti indesiderabili non sono necessariamente tossici.

EFFETTI INDESIDERATI

Non sempre gli effetti indesiderati sono tossici.

Non tutti gli effetti indesiderati, che un xenobiotico produce, sono necessariamente dannosi o tossici per l'organismo.

Vi sono poi particolari effetti indesiderati che sono le reazioni:

① **ALLERGICHE** sono reazioni di tipo immunologico derivanti da una precedente sensibilizzazione ad una data sostanza.

② **IDIOSINCRASICHE** reattività anomala spesso genericamente predeterminata.

La tossicità generica può avere di per sé delle specificità caratteristiche. Una caratteristica fondamentale è

~~questo~~ dei tempi di insorgenza

Quindi la tossicità di una sostanza può essere di tipo:

- **INTERMITTENTE O IMMEDIATA** gli effetti tossici possono sopprimere rapidamente, (dopo un breve periodo dal contatto e soprattutto dopo una singola esposizione) oppure in modo tardivo (anche a distanza di generazioni)
- **REVERSIBILE O IRREVERSIBILE** in quanto non tutte le sostanze in grado di provocare tossicità producono dei danni irreversibili. Questo carattere tossico dipende strettamente dalla capacità di rigenerazione del tessuto interessato dall'evento tossico.
- **SISTEMATICA O LOCALE** l'effetto locale si produce nel sito di primo contatto tra l'agente tossico e il sistema biologico. Tenere nel caso di assorbimento della sostanza tossica si ha una tossicità di tipo sistemica e la manifestazione di tossicità può essere generalizzata e non necessariamente legata al sito di contatto.

ORGANO BERSAGLIO

Si giudica per organo bersaglio uno o più organi dell'organismo che vengono interessati maggiormente.

7

te dalla tossicità di una data sostanza.

Non necessariamente l'organo bersaglio sia presente, l'organo in cui si raggiunge la massima concentrazione di tossico.

Le alterazioni provocate dai tossici in diversi organi non hanno la stessa gravità su tutti gli organi.

Ad esempio, il Piombo si accumula negli organi, nei tessuti duri, quindi nelle ossa, in diverse concentrazioni nelle diverse formazioni ossee. In natura, la massima tossicità del piombo è a livello del SNC. Comunque degli organi, dei tessuti molli.

Tossicità

MODALITÀ DI INTERAZIONE TRA XENOBIOTICI

Si deve ammettere che all'interno dell'organismo lo xenobiotico non è unico, può essere anche più di uno. Non si deve esaminare solo il singolo effetto, ma anche l'interazione dei diversi effetti.

Per valutare lo spettro delle risposte agli agenti tossici è necessario considerare la possibilità di interazione fra le diverse sostanze contemporaneamente presenti nello stesso organismo.

Gli effetti prodotti da due sostanze possono essere causati da un solo agente, oppure da due agenti.

l'effetto, a sua volta, può essere di diverso tipo.

ADDITIVO rappresenta la situazione più comune, ed è la sommatoria degli effetti.

$$2+2=4$$

[* Si nel caso dell'effetto additivo che in questo sinergico
tutti e due gli agenti sono attivi]

SINERGICO l'effetto dei due agenti supera la loro somma

$$* (2+2=20)$$

di **POTENZIAMENTO** uno dei due agenti ha effetto ridotto, ma
la concomitante somministrazione di un agente
NATIVO ne aumenta l'efficacia

$$(2+0=20)$$

di **ANTAGONISMO** due sostanze attive si influenzano tra
di loro riducendo la somma degli effetti

$$(4+6=3)$$

Spesso in tossicologia l'effetto dell'antagonismo è desi-
derabile → **ANTIDOTO**

Vi sono diverse forme di antagonismo:

FUNZIONALE su una stessa funzione fisiologica, due sostanze
sono in grado di antagonizzare, la stessa
funzione fisiologica (Ad esempio Benzibrica)

CHIMICO la reazione chimica tra i due agenti
produce un prodotto meno tossico

FARMACOCINETICO alterazione delle modalità di ADME una
sostanza si oppone alla sostanza mirata

RECEPTORALE antagonismo di legame allo stesso
sito. Due sostanze competono per uno
stesso recettore (o sito recettoriale)

Quando si parla di sostanze tossiche o nocive si pensa
a sostanze con cui l'uomo o gli organismi viventi
venissero a contatto in modo occasionale, accidentale
ma in realtà non è proprio così.

Così che esista da questo discorso è la tossicità di iper-
sensibilizzazione in quanto vi è un'ampia varietà di sostanze
che risultano nocive all'organismo e queste sono
le sostanze da abusare.

9

Queste sostanze sono in grado di assumere una forma cronica di tossicità.

L'individuo persistente nell'assunzione, nell'abuso di determinate sostanze volontariamente.

Questa tossicità è particolare. Elemento importante è la psiche.

Sono sostanze volontariamente assunte anche se si conosce bene la loro nocività.

La tossicità di queste sostanze provoca la TOSSICODIPENDENZA.

Spesso la tossicodipendenza viene scambiata per dipendenza fisica, in realtà non è così. La dipendenza fisica è una dipendenza che può mai implicare la dipendenza psichica, in questo caso si parla di "adattamento fisiologico", che l'organismo attua nel momento in cui continua un certo tipo di terapia. La dipendenza fisica è un concetto fisiologico, che è dovuta ad una modificazione della funzionalità dell'organismo, che si adatta all'assunzione cronica di ^{una} data sostanza.

Una prima definizione che si può dare di TOSSICODIPENDENZA è l'uso compulsivo di una sostanza in grado di indurre completa mancanza di dipendenza fisica e psichica.

L'individuo tossicodipendente è soggetto, a causa di questa dipendenza fisica e psichica, a desiderare e quindi ad abusare di una data sostanza in termini di rapporto, continua ad avere necessità, il bisogno di quella sostanza in modo compulsivo e sempre più frequente. Ciò è già un elemento che differenzia la dipendenza fisica. Per DIPENDENZA COMPLETA (o TOSSICODIPENDENZA) si indica l'insieme dei ricatti che inducono l'individuo a continuare l'assunzione di una sostanza, nonostante l'insorgere di notevoli problemi correlati all'uso della sostanza stessa.

È indispensabile puntualizzare delle motivazioni concrete e tra queste vi è il fatto che l'assunzione di queste sostanze provoca una sensazione di piacere, di euforia e se non si assume tale sostanza si annoia, si annoia, si cade in depressione.

Un individuo assume una sostanza psicosimulante per simulare il proprio organismo.

Il problema fondamentale di queste sostanze psicoattive è quello di provocare, produrre degli effetti sgradevoli.

Il danneggiamento dipende da:

- tempo di assunzione
 - capacità della sostanza a produrre dipendenza
- La differenza tra alcool e cocaina dipende dai tempi di assunzione, ma non dai tempi di novità.
- Dipende dai tempi che la sostanza ha a produrre dipendenza e dal modo di assunzione. Quindi:
- per cocaina: dopo poche assunzioni si è già tossicodipendenti
 - per alcool: si devono fare molte più assunzioni prima di diventare tossicodipendenti. Si deve fare un'assunzione novica motivata nel tempo.

ORIGINE DELLA DIPENDENZA

L'insorgenza della dipendenza può essere imputata a tre motivi fondamentali:

- 1) Tipo di sostanza:
 - proprietà di riupato
 - tempi di insorgenza dell'azione

Tanto più una sostanza è in grado di determinare un'insorgenza ad effetto rapido; tanto più è in

9A

grado di insorgere la dipendenza. Effetto ha un insorgenza rapida, ma allo stesso modo anche un decadimento molto rapido, quindi l'individuo per rimuovere l'effetto piacevole deve riassumere la sostanza.

3) Variabili relative all'ospite:

a) Fattori predisponenti

Questi sono modi e modi di questi sono eguali.

b) Predisposizioni genetiche

Queste sono legate al contesto neuromico. Come ad esempio, la manca di acetilcolinesterasi, l'enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina. Succede così la degradazione dell'acetilcolina è molto lenta. L'acetilcolina responsabile degli effetti graduali dell'alcol.

c) Malattie psichiatriche

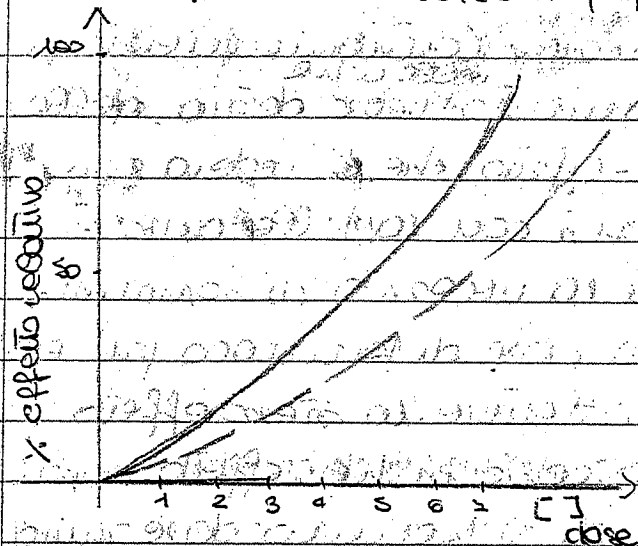
Nella maggior parte dei cas si desc crivono delle forme psichiche me es istenti al periodo della dipenden za. Come ad esempio, stato di depressione che porta alla ricerca di un stato un po' più felice.

3) Fattori ambientali : • condizioni socio-ambientali

la tossicodipendente presuppone dei fenomeni
biologici ben definiti.
Cosa comporta la tolleranza?

11

la Tolleranza può essere definita come la riduzione della risposta ad un farmaco che si verifica in seguito a somministrazioni ripetute dello stesso farmaco.



Per avere lo stesso effetto, la stessa percentuale di effetto si deve andare ad aumentare la dose del farmaco. È la diminuzione della risposta rispetto stessa dose farmaco.

la tolleranza può essere distinta in diversi tipi:

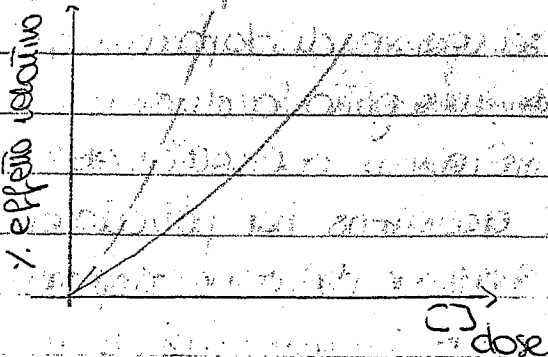
- INNATA: sensibilità o insensibilità presente fin dalla nascita a diversi fattori (potassio, simpatina, ...)
- ACQUISITA: a) farmacodinamica 2° modo: aumento alterato
b) farmacocinetica 1° modo: aumento ripetuto

La acquisisce un 2° modo: può andare a modo di seguito ad assomministrare il farmaco il numero dei recettori disponibili ad una data sostanza.

- c) farmacodinamica → condizionata

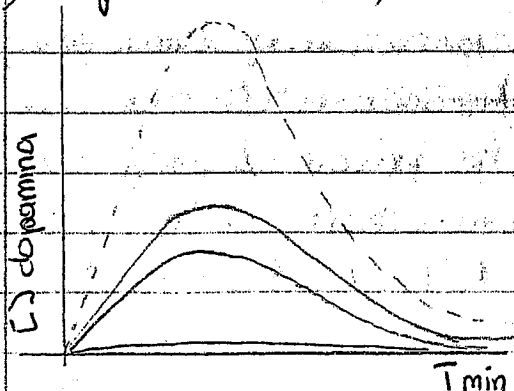
ACOTA (sensibilizzazione) effetto invertito

INVERSA (sensibilizzazione) effetto invertito. La concentrazione necessaria per ottenere lo stesso effetto è di una unità inferiore rispetto all'effetto standard.



croant (anche a farmaci simili).
 Il nuovo 23/10/2001
 tolleranza misera altro non è che una forma di
 sensibilizzazione. Comunque è
 fatto spontaneamente vero della
 curva dose-effetto che si vedeva con
 l'istaurarsi con la tolleranza e
 quindi con la necessità di sommini-
 strare una dose di farmaco più ele-
 vata per ottenere lo stesso effetto,
 in questo caso si ha effetto oppo-
 sito. Quindi dosi minori di sostanza
 si vedono un effetto superiore rispetto
 all'effetto ottenuto alla prima som-
 ministrazione.

Una dimostrazione di questo fenomeno è la varia-
 zione della secrezione di dopamina.
 Le sostanze psicoattive sono in grado di determi-
 nare alterazioni a livello della trasmissione centrale.
 Questo meccanismo è stato valutato attraverso le
 dosaggio in vivo della dopamina nell'animale
 e ciò ha consentito di dimostrare che in alcune
 aree cerebrali specifiche le sostanze psicoattive sono
 in grado di stimolare la secrezione di dopamina.



Questa secrezione di dopamina
 variata in seguito a diverse
 somministrazioni a livello del
 nucleo accumbens ha portato alla
 verifica che come risposta
 alla somministrazione di

13

di cocaina da un ricalo della concentrazione dello
dopamine. Questo è un effetto prodotto dalla sommi-
nistrata. Quindi come effetto prodotto dalla somministra-
zione di cocaina, si va a registrare un aumento dei livelli
di dopamine.

Per fare queste registrazioni si va ad impiantare una
sondina direttamente all'interno del nucleo accen-
tus, con la somministrazione, ad esempio di 10mg di
cocaina, si ottiene una secrezione che viene racco-
lta in una micropipetta. Il contenuto di questa micro-
pipetta viene misurato e in questo modo si possono
andare ad ottenere, a determinare il contenuto
e le diverse concentrazioni del contenuto. In questo caso
si va a misurare il contenuto di neurotrasmettitori.
Si registra un aumento nel tempo. Continuando
le somministrazioni di cocaina
quotidianamente. Dopo 7 giorni di trattamento
si va a registrare il picco e si nota una variazione.
Si è sempre somministrato 10mg di cocaina.
Ci si trova nel caso della tolleranza inversa, l'ani-
male è stato sensibilizzato all'effetto della cocaina
per quanto riguarda la concentrazione di dopamine.
Con lo stesso modello si riesce ad avere un esem-
pio concreto di tolleranza comportamentale-
condizionale, che è strettamente legata all'ambien-
te in cui ci si trova.

Mantenendo le stesse condizioni di somministrazione ed
ambiente, per cui l'animale quasi si aspetta e rep-
lica la propria risposta in base all'azione della sommi-
nistratore del placebo.

Si supponga di andare a somministrazione, dopo che da giorni si è andato a somministrare la cocaina sempre nelle medesime condizioni, anche cocaina una sessione fisiologica dopo un periodo di sospensione, cosa accade?

Si ha comunque una risposta, che non raggiunge i picchi. Ma volutamente tutto è animato da una risposta che invece non dà se non ha una recente cocaina in precedenza.

Ad un altro animale che non è mai venuto a contatto con la cocaina, se si somministra una sessione fisiologica, non si ottiene nessuna risposta e la concentrazione di dopamina è costante (curetti grafico). Se si somministra la cocaina, se l'animale ha ricevuto cocaina.

Relativo a questo modello si va ad esprimere due meccanismi misurabili sperimentalmente:

1) tolleranza inverte

2) tolleranza comportamentale ambientale

La risposta permette di localizzare le proiezioni determinate aree cerebrali, ha consentito di andare a vedere che nell'animale, ad un certo punto, si ha una produzione di grafico e proprio legato a questa secrezione cerebrale di neurotrasmettitori (non solo comunque di dopamina).

L'animale fa una richiesta volontaria di sostanza, quindi si verifica che qualunque che l'animale riceve la sostanza (la cocaina in particolare) ha questo picco di dopamina.

15

Evidentemente questo rialzo dei livelli di dopamina cerebrale è strettamente associato, legato alla sensazione di piacere, di soddisfazione.

Per di rezione tossico di pendenti nei confronti di una certa sostanza è necessario che questa sostanza provochi piacere.

La presentazione di un cibo appetitoso provoca un innalzamento dei livelli di dopamina, comunque non proporzionali alla somministrazione di cocaina. Comunque si ha un aumento dell'aumento della concentrazione di dopamina. Comunque si tratta sempre di un aumento positivo, piacevole che evidentemente innescava una serie di meccanismi, che sono comunque sperimentatamente evidenti.

DIPENDENZA FISICA

Ad un certo punto nell'organismo la dipendenza ad una certa sostanza diventa di tipo fisico. Ad un certo punto l'organismo si oppone all'azione del farmaco con un adattamento.

La dipendenza fisica è un evento biologico ben preciso, misurabile e viene definita come una condizione che si sviluppa in seguito ad adattamento alla sostanza ed è dovuta al ripristino dell'equilibrio omeostatico in risposta all'uso ripetitivo del farmaco. Cio' interviene anche nei processi terapeutici di tipo cronico.

La dipendenza, determinando un adattamento, può impedire l'assunto, che è una fase che si inserisce in un circuito che è questo legato

con interruzione del farmaco
INTERUZIONE TRATTAMENTO → SBIANCAMENTO

↓
ASTINENZA

RIADATTAMENTO

Se ad un certo punto si ha l'interruzione del
sommministrazione del farmaco, succede che l'organismo
subisce un incrinco ad un sbilanciamento
Tra questo sbilanciamento e il riadattamento
si ha una fase in cui l'organismo deve pensare
faticosamente a riequilibrarsi. Questa fase
di riequilibrio, che può essere più o meno dolorosa,
più o meno lunga a seconda dello sostanza, è
la FASE DI ASTINENZA.

Quel sono gli effetti specifici prodotti nell'organismo
dalle sostanze psicotrope?

Tali sostanze psicotrope sono in grado di
intervenire al SNC e presuppongono l'alterazione
del funzionamento fisiologico del SNC, in par-
ticolare dell'unità caratterizzata costituente il tessuto
cerebrale, le neurone.

Il neurone è l'unità fondamentale del SNC ed è
costituito da tre parti:

- 1) Soma: corpo cellulare contenente il nucleo
- 2) DENDRITI: le varie diramazioni che dipendono
dal soma, dal corpo cellulare
- 3) ASSONE: prolungamento più evidente, più impor-
tante che, partendo dal soma, va a colle-
garsi e a determinare delle sinapsi con
i dendriti ed il soma di altri neuroni.

decidiamo quindi il contatto con
altri neuroni.

A questa sinaptica di base si dà una porzione di
trasmissione fondamentale.

Cio che ci interessa andare ad analizzare è proprio
questa funzione di trasmissione di segnali e la ca-
pacità dei neuroni di trasmettere delle informa-
zioni.

Questa capacità di trasmissione delle informazioni
può essere effettuata dal neurone attraverso due
meccanismi:

- 1) meccanismo elettrico
- 2) meccanismo chimico

Attraverso il contatto che l'assone stabilisce con i
dendriti, oppure con altri neuroni, può tra-
smettere sotto alcuni contatti diretti, ma se
attraverso i messaggeri chimici, la sua informa-
zione ed esso stesso può essere condizionato.

Tanto più sofisticato è un meccanismo, tanto più
sensibile risulta alle alterazioni.

Il neurone comunica con altri neuroni attraverso que-
ste sinapsi; il neurone pre-sinaptico, che è quello
che inizialmente invia il messaggio, è in grado di
trasmettere l'informazione alla membrana post-
sinaptica, al dendrite. Il dendrite ricevendo lo
stimolo chimico, lo trasforma in una risposta
elettrica passiva, che arriva al soma in forma pas-
siva. Il soma riceve l'informazione e la trasmette
per via assonale, in termini di potenziale elettrico.
Il potenziale elettrico, quindi il segnale, l'impulso an-

no viene poi esercitato a livello della sinapsi.

Il neurotrasmettitore è di solito una piccola molecola, che si trova immagazzinata in vescicole tra le due membrane, quella presinaptica e quella postsinaptica, ma solo a contatto, ma esiste il gap sinaptico, nel quale viene riversato il messaggio chimico.

Vi sono delle vescicole, delimitate essenzialmente da una membrana, che costituiscono l'immagazzinamento di una certa quantità di neurotrasmettitore di una determinata dimensione (a seconda del neurotrasmettitore).

Nel momento in cui il mediatore viene liberato, si ha il condizionamento a livello postsinaptico.

Questi recettori, a loro volta, sono in grado di intervenire nella neurale, membrana postsinaptica degli ioni positivi o negativi. Ed è proprio questo che condiziona la depolarizzazione o l'iperpolarizzazione.

Il fenomeno di secrezione del neurotrasmettitore può avere mediante due meccanismi diversi di eccitarsi:

- 1) COSTRUTTIVA: quello classica, che può avvenire in qualsiasi cellula con la produzione di grandi secretori.
- 2) REGOLATORIA: regolata da specifici meccanismi. È un modo particolare per essere:
 - a) controllata nelle quantità
 - b) in condizioni di equilibrio non può andare in avanti all'infinito.

formazione delle riserve. Il neurone non può rimanere sprovvisto di vescicole contenenti specifici neurotrasmettitori.

Come riesce a regolarsi?

Uno dei primi meccanismi è quello che le vescicole possono essere costituite in diversi punti del neurone e non necessariamente devono essere costituite a livello - neurone e poi attraversare tutto l'assone per poi arrivare a livello sinaptico.

Il neurone deve sempre avere una riserva adeguata di queste vescicole per essere efficiente.

Il neurone è dotato di specifiche caratteristiche che gli consentono di costruire queste vescicole, contenenti il neurotrasmettitore, in punti diversi dell'assone e in particolare a livello della sinapsi e per di più è dotato di un sofisticato meccanismo, che gli consente di riciclare tutto ciò che non è stato utilizzato.

Il neurone è in grado di attivare un meccanismo di endocitosi e quindi è in grado di riciclare l'eccesso di neurotrasmettitore e di riutilizzare alcuni componenti della membrana vescicolare. Quindi di recuperare velocemente le vescicole.

Ciò assolve a due meccanismi:

- uno di risparmio
- uno di essere molto più rapido nella costruzione delle vescicole.

Torino 21/12/2001

L'assone è autonomo nella formazione delle vescicole.

Queste vescicole sono sempre a disposizione a livello della

terminazione delle assue

Il neurone è dotato dell'enorme capacità di ricupere.

Le vescicole contenenti il neurotrasmettitore sono a disposizione a effetto della terminazione nervosa.

La quantità di vescicole esaurisce che accumulano il loro secreto nel sito sinaptico, deve essere repleto.

Ogni vescicola ha in poche, un cosiddetto "quanto" di neurotrasmettitore.

Le vescicole contenenti neurotrasmettitore hanno dimensioni minori rispetto alle vescicole contenenti neuropeptidi ed hanno anche un contenuto fino di molecole di neurotrasmettitore.

La maggior parte di queste molecole sono sempreci.

SECREZIONE NEUROTRASMETTORI CLASSICI

La liberazione dei neurotrasmettitori classici ha delle caratteristiche particolari rispetto alla secrezione di altre fibre.

• L'esocitosi delle vescicole sinaptiche è Ca^{2+} -dipendente. L'esocitosi è molto rapida nell'ordine di qualche centinaio di μ secondi.

• Gli eventi di esocitosi sono ad elevatissima efficienza e precisione.

• I neuroni posseggono una notevole resistenza all'esaurimento secreto. Si ha un pool di riserva e un pool pronto all'azione.

Questo raro evento di esaurimento si verifica solo in caso di estremo e prolungata stimolazione.

• Il processo di liberazione del neurotrasmettitore è passivo e repleto nonostante l'aumento del PA sia

costante.

Si può dire che è uguale a secrezione.

La quantità di vescicole che vanno in escissione è ulteriormente regolata dal neurone.

IMMAGAZZINAMENTO DEL NEURONE

Le vescicole sinaptiche sono in grado di immagazzinare una quantità definita QUANTO, molto precisa, costante e riproducibile di molecole di trasmettitore.

[1 quanto = $10^3 - 10^9$ molecole di neurotransmettore]

Il quanto rappresenta l'unità minima, la quantità più piccola di neurotransmettore che può essere liberata.

Il contenuto delle vescicole sinaptiche è definito.

Le vescicole sinaptiche vengono riempite secondo un processo di trasporto attivo, che avviene contro gradiente di concentrazione, sfruttando una pompa protonica.

ATPasi a trasporto H^+

L'immagazzinamento dei neurotransmettori nelle vescicole sinaptiche viene effettuato in associazione a:

- Calcio

- ATP

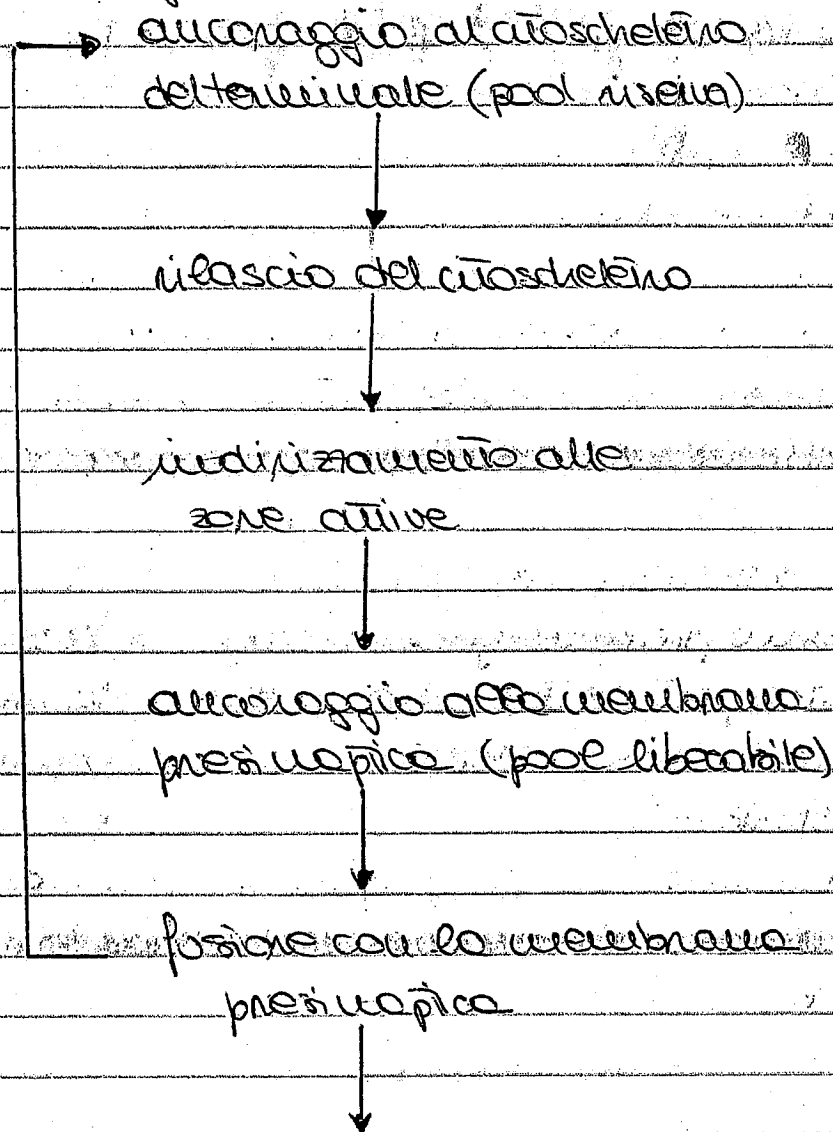
- proteine

Questi componenti hanno una funzione fondamentale nel mantenimento dell'osmolarità delle vescicole, in modo che le vescicole non rigifino in modo anomalo nei confronti dell'ambiente esterno.

Nella porzione immediatamente adiacente alla membrana vi sono vescicole disponibili alla secrezione, nella porzione più interna invece vi sono vescicole

del pool di riserva

le vescicole sono secreti in modo controllato e
finemente regolato.



rilascio dei neurotrasmettitori

Il pool di riserva non è libero ma le vescicole sono ancorate alle proteine che compongono il citoscheletro e sono ancorate tramite la **SINAPSINA**, che è in grado di legare le vescicole al citoscheletro.

Si ha la possibilità che le vescicole del pool di riserva vengano annunciate per diventare vesci-

23

cole disponibili. Primo si deve tracciare la sinapsina, che è l'elemento che mantiene saldamente ancorato la vescicola al citoscheletro; secondo si deve legare la SINAPTOSINAPSA, che è un collegamento al RAB-3 la contemporaneo presente di vescicole libere da sinapsina e vescicole reagenti con rab3 consente alla vescicola di acquisire la sinapsina fondamentale al successivo ancoraggio alla membrana. L'ancoraggio è regolato e l'ingresso della sinaptosinapsina avviene in due specie di sinapsine che fanno parte della membrana presinaptica che sono:

- SINTAXINA
- SNAP-25

Soltanto a questo punto si ottiene un ancoraggio, ma non efficace. La vescicola è disponibile, ma il processo, il meccanismo di esocitosi è bloccato dalla SINAPTOSINAPSA. Quando si ha il potenziale d'azione, giusto, solo in questo caso si verifica la concentrazione di calcio ideale di penetrazione che per un modo che un pool di proteine diacono vi interferisce, modificazione di questa sinapsina in modo tale che la sinaptosinapsina da chiusa diventa aperta. Per eliminare questo blocco sono necessari presenza:

- elevata concentrazione di calcio
 - pool di rilascio (non ancora ben identificati)
- Solo a questo punto con idrolisi di ATP si può avere la reale fusione delle membrane con la formazione di un PORO DI FUSIONE.

Gli psicochimici, avendo un elevato interferenza alla secrezione di secrezione dei neurotrasmettitori, po-

avrebbero avere possibilità d'intervento nei diversi meccanismi.

Quali sono i punti d'attacco?

Una volta avvenuta l'espulsione del neurotrasmettitore nel varco sinaptico, che destino avrà il neurotrasmettitore?

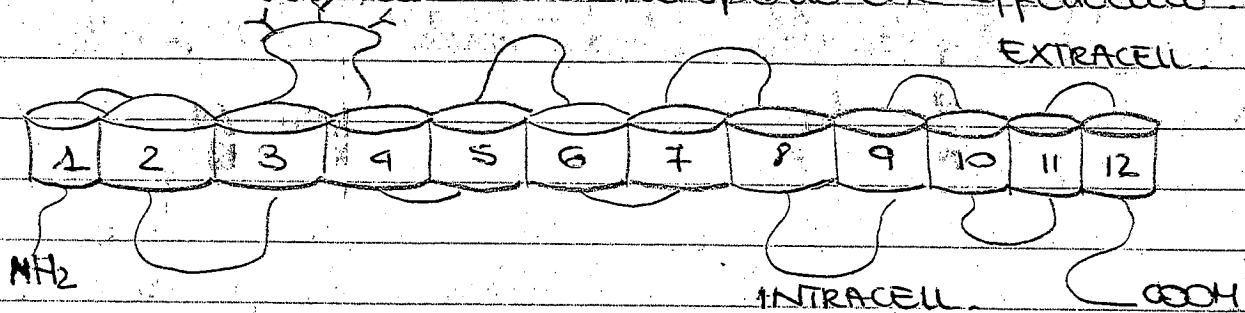
In realtà il destino del neurotrasmettitore può essere diverso:

- 1) esplicare il proprio effetto sulla membrana postsinaptica, dare luogo ad un segnale specifico e attraverso il quale scatenare l'evento postsinaptico.
 - 2) il neurotrasmettitore può andare a stimolare anche lo stesso neurone, che lo ha secreto, per attivare i meccanismi di controllo e di feedback (AUTORECETTORI). Questi recettori localizzati sulla membrana presinaptica sono in grado di condizionare l'ulteriore liberazione di neurotrasmettitore.
 - 3) nel varco sinaptico ha dei tempi d'azione brevi, che dipendono dal neurotrasmettitore, superati i quali viene portato via. Nel momento in cui si ha un bisogno nel tempo e non nelle quantità del neurotrasmettitore, viene recuperato e demolito dalle MAO.
 - 4) una porzione del neurotrasmettitore liberato, che non ha effetto sui recettori e che non viene demolito dalle MAO, viene recuperato. Tale meccanismo è importante per evitare un risparmio nel varco sinaptico.
- Come avviene questo meccanismo di reuptake? La membrana presinaptica è dotata di neurotra-

25

smettitori abbassante specifici, che assicurano questo meccanismo di reuptake.

I neurotransportatori hanno conprimazione diversa a seconda del trasporto che effettuano.



Esistono diversi tipi di neurotransportatori:

- H^+ dipendente
- Na^+/Cl^- dipendente
- Na^+/K^+ dipendente

Il neurotransportatore ha una struttura complessa.

Neurotransp. è composto da 12 segmenti transmembrana, che attraversano per 12 volte la membrana. Vi sono degli anelli che proteggono quella parte extracellulare o quella porzione intracellulare. La porzione amminica e quella carbossilica stanno nella porzione intracellulare. Uno di questi anelli

può essere specifico all'interazione con il neurotransmettore. Oltre ad agganciare il neurotransmettore, questo neurotransportatore aggancia Na^+/Cl^- .

Nel momento in cui la concentrazione di ioni Na^+ e ioni Cl^- è adeguata, si ha il legame con il sito specifico.

Qui vedi per condizioni adeguate, gli ioni si legano e si lega anche il neurotransmettore; quando sono soddisfatti questi tre legami, c'è un cambio

mezzo conferenziale non ben identificato, le amine possono giungere così nella porzione extracellulare, dove viene immediatamente liberato dal neurotrasportatore in quanto le concentrazioni di ioni Na^+/Cl^- sono inferiori. A questo punto avviene un ulteriore cambiamento conformazionale e il trasportatore è di nuovo pronto a funzionare in quanto espone nella porzione extracellulare il suo segmento specifico per il neurotrasmettitore.

La cocaina ha dimostrato di essere in grado di alterare profondamente il funzionamento di questo neurotrasportatore e in particolare in modo che il neurotrasportatore non sia più in grado di legare la dopamina. Cosa succede?

Succede che la quantità di dopamina riversata nel vello sinaptico, in seguito a liberazione, ritorna nel tempo in quantità superiore a quella fisiologicamente presente nel vello sinaptico. Con questo efficace meccanismo di reuptake circa il 50% di neurotrasmettitore secreto viene ricaptato.

Non potendo essere ricaptato, questo 50% di neurotrasmettitore continua a rimanere ritardato nel vello sinaptico.

In questa situazione anomala possono succedere diverse cose. Si possono andare ad instaurare dei meccanismi diversi a seconda del numero di somministrazioni.

In unica somministrazione di cocaina, questa quantità in eccesso va ad agire sulla membrana postsinaptica, dando un massiccio effetto. Scatenando un evento molto potente, molto energetico suscitato dalla dopamina. Tale evento energetico va ad innescare quel meccanismo di gratificazione, si piace, di azione, -- immediato.

L'effetto sembra dare inibizione a ci vedo dove area tegumentale ventrale, che attraversa il psico mediale mesencefalico, si proietta nel:

- nucleo accumbens
- corteccia pre-frontale

su questa via si vede il massimo effetto dopaminergico. La dopamina in eccesso sembrerebbe in grado di dare, creare un effetto inibitorio determinando quel effetto piacevole e ciò si traduce in una capacità di rinforzo. Questa via dopaminergica è a livello del SNC.

L'esperimento al primate, sull'animale permette di visualizzare le alterazioni elettriche nei diversi nuclei e le manifestazioni comportamentali.

Al piccolo rodente si applica un elettrodo di registrazione e si consente all'animale di procurarsi volontariamente l'assunzione da un erogatore. Si va a registrare gli eventi elettrici, che si verificano in specifici nuclei, in seguito all'assunzione della sostanza e contemporaneamente la volontà dell'animale di effettuare l'assunzione. Si va a registrare una variazione della funzionalità dei neuroni, una anche se l'animale va incontro ad effetto di