



PROGRAMMA TOSSICOLOGIA

Principi generali

Classificazione del danno. Relazione dose-effetto. Curve dose-risposta: graduali, quantali, probit. Indice terapeutico, margine di sicurezza.

Cancerogenesi

Definizioni. Cancerogenesi da sostanze organiche, inorganiche, da fibre; cancerogenesi ormonale. Formazione di metaboliti cancerogeni. Formazione di addotti con DNA. Meccanismi di riparazione del DNA. Induzione di mutazioni. Oncogeni e geni soppressori dei tumori (*tumor suppressor genes*). Patogenesi delle neoplasie: iniziazione, promozione, progressione; meccanismi molecolari e cellulari delle tre fasi. Cancerogeni genotossici e non genotossici: agenti di iniziazione, di promozione, di progressione, cancerogeni completi. Cancerogenesi e stili di vita; cancerogenesi occupazionale; cancerogenesi da farmaci.

Genotossicità

Tipi di danno genetico: mutazioni, aberrazioni cromosomiche, aneuploidia e poliploidia. Effetti dal danno genotossico nelle cellule germinali e nelle cellule somatiche.

Metodi per lo studio del potenziale cancerogeno e la genotossicità. Classificazione IARC dei cancerogeni. Tipi di studi utilizzati per la valutazione del potenziale cancerogeno. Sensibilità e specificità. Studi di cancerogenesi animale. Specie, durata, dosi. Problemi di interpretazione dei risultati. Studi di tossicità genetica a breve termine. Test di mutagenesi: principi; test di Ames; test con linee cellulari di mammifero; test con animali transgenici. Test per l'aberrazione cromosomica; test dei micronuclei. Saggi per l'aneuploidia-poliploidia. Altri test di genotossicità: test SCE, test di trasformazione cellulare. Relazione struttura-attività, *structural alert*. Valutazione dei risultati dei test a breve termine. Principi generali dello studio degli effetti genotossici di miscele. Monitoraggio del danno genetico nelle popolazioni umane. Epidemiologia molecolare.

Tossicologia del segmento riproduttivo e dello sviluppo

Principi di tossicologia dello sviluppo: periodi critici di suscettibilità. Meccanismi patogenetici della tossicità dello sviluppo. Tossicocinetica e metabolismo in gravidanza. Tossicità a carico della madre ed effetti sullo sviluppo embrio-fetale; fattori materni influenzanti lo sviluppo.

Pesticidi

Benefici dell'uso dei pesticidi. Studi di tossicità necessari per la registrazione di nuovi pesticidi. Modalità di esposizione (avvelenamenti, esposizione occupazionale, accidentale, esposizione nella popolazione generale). Insetticidi organoclorurati: effetti sul sistema nervoso e meccanismi d'azione; biotrasformazione, distribuzione, accumulo. Insetticidi anticolinesterasici: meccanismo d'azione; tossicità acuta e ritardata (neuropatia ritardata) degli organofosforici; tossicocinetica e metabolismo; trattamento degli avvelenamenti: monitoraggio della colinesterasi plasmatica; atropina e ossime. Piretroidi. Insetticidi botanici. Erbicidi: derivati bipyridilici, paraquat. Fungicidi: organomercuriali, ditiocarbammati. Fumiganti. Rodenticidi.



Metalli.

Arsenico, cadmio, berillio, cromo, piombo, mercurio, alluminio, ferro. Chelanti.

Solventi e vapori.

Fonti, esposizioni e limiti di esposizione. Effetti tossici generali e specifici. Benzene. Diclorometano. Cloroformio. Tetracloruro di carbonio. Etanolo. Metanolo.

Tossicologia degli alimenti

Tossine batteriche; micotossine; tossine animali e vegetali. Additivi alimentari; residui tossici contaminanti.

Tossicologia clinica

Antidotismo generale. Avvelenamenti da: acidi, alcali, monossido di carbonio, anidride solforosa, ossidi di azoto, ozono, paracetamolo, amfetamine, anticolinergici, cianuro, digitalici, etanolo, idrocarburi, insetticidi (clorurati, organofosforici e carbammati, botanici), erbicidi, bifenili policlorurati, ferro, mercurio, oppiacei, fenotiazine, salicilati, ipnotici e sedativi, antidepressivi triciclici. Tossicità dei prodotti da banco.

Sostanze d'abuso

Tossicità, abuso, dipendenza, astinenza da: eccitanti, deprimenti, psichedelici-allucinogeni. Influenza della via di somministrazione sulla tossicità. Principi di trattamento dell'intossicazione e della dipendenza.

Metodi degli studi tossicologici e valutazione del rischio

Identificazione della pericolosità e valutazione del rischio: concetti generali. Fonti dei dati, normative, decisioni.

Studi tossicologici sperimentali. Studi descrittivi, meccanicistici, teorici (relazione struttura-attività). Studi descrittivi animali: principi generali: predittività e dosi utilizzate; obiettivi degli studi; fattori influenzanti la tossicità (specie, ceppo, modalità di somministrazione); controlli. Studi di tossicità acuta: scopi; curve di letalità; limiti di esposizione acuta; metodi: disegni sperimentali, analisi ed osservazioni. Studi di tossicità dopo somministrazioni ripetute: differenze rispetto agli studi di tossicità acuta (dosi, organi bersaglio, obiettivi). Durata degli studi. Dosi utilizzate; NOEL o NOAEL, LOEL o LOAEL. Specie animali utilizzate; analisi ed osservazioni.

Testi consigliati

Casarett & Doull's - Tossicologia - I fondamenti dell'azione delle sostanze tossiche (traduzione italiana della VII edizione), EMSI, Roma, 2010.

Galli C.L., Corsini E, Marinovich M. Tossicologia. III Ed., Piccin.

Balduini W., Costa L.G. Tossicologia generale e applicata ai farmaci. Edra, 2015.