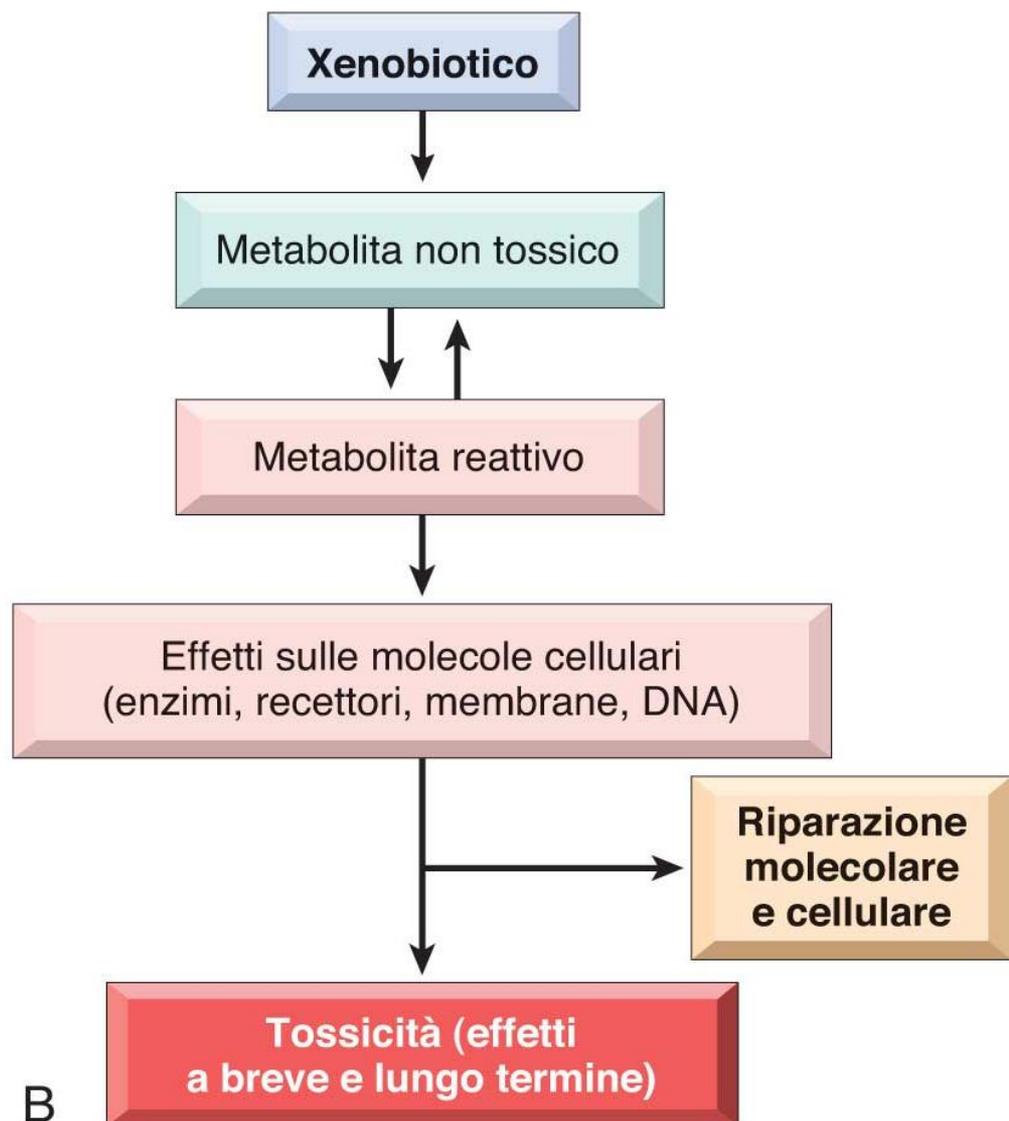
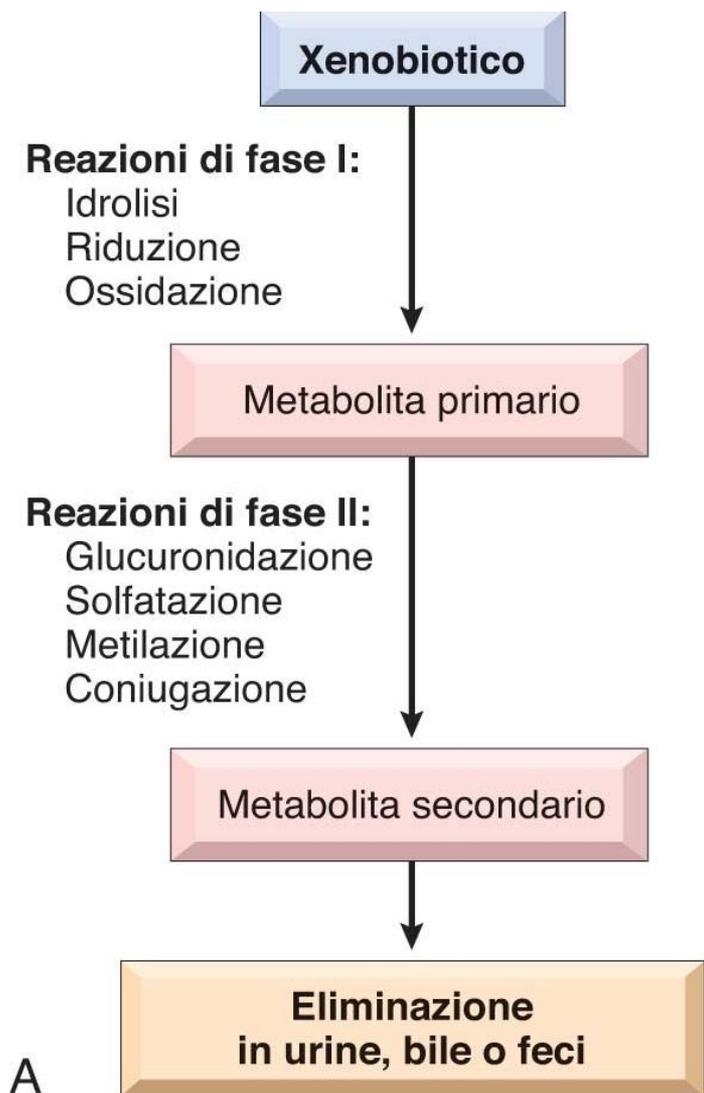


# BIOTRASFORMAZIONE DEGLI XENOBIOTICI LIPOFILI IN METABOLITI IDROFILI

La maggior parte delle sostanze xenobiotiche è lipofila

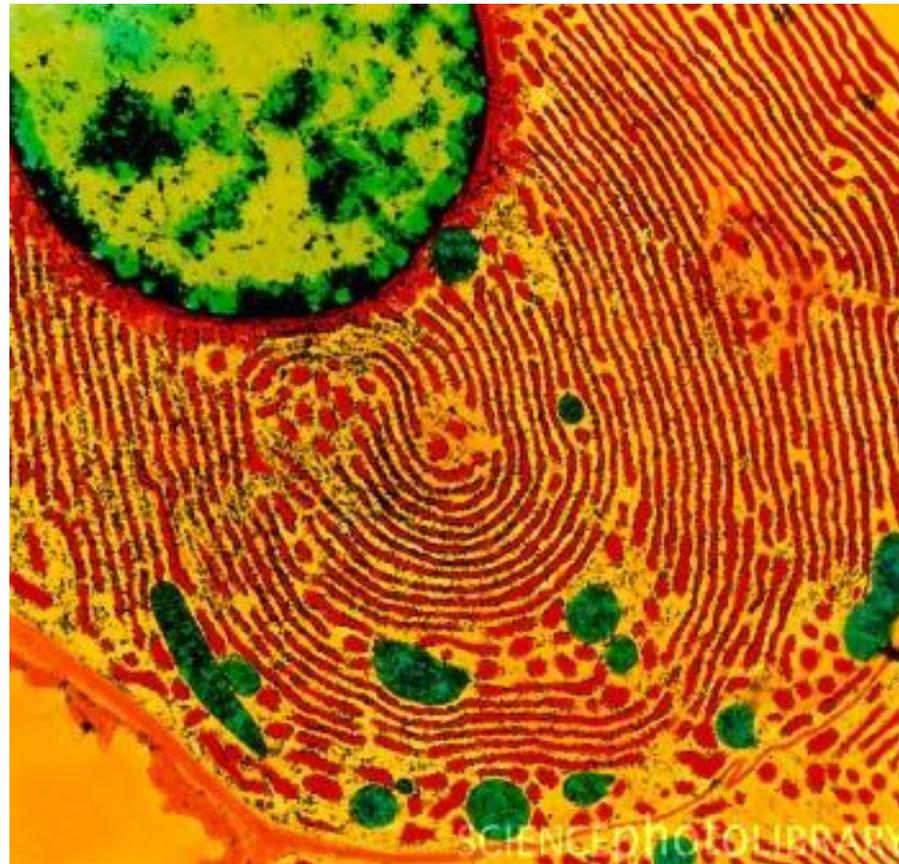


***IL FEGATO E' LA SEDE PRINCIPALE DELLE TRASFORMAZIONI  
ENZIMATICHE DEGLI XENOBIOTICI***

LA PIÙ IMPORTANTE REAZIONE DI **FASE I** È MEDIATA DAL  
SISTEMA DELLE MONOSSIGENASI DIPENDENTI DAL  
CITOCROMO P450

## ***IL FEGATO E' LA SEDE PRINCIPALE DELLE TRASFORMAZIONI ENZIMATICHE DELLE SOSTANZE ESOGENE (Xenobiotici)***

Il sistema P450 è localizzato a livello del reticolo endoplasmatico liscio (microsomi) degli epatociti e la sua attività è inoltre presente in cute, polmoni e mucosa gastrointestinale



# Citocromo P450

Più di 50 diversi isoenzimi P450 con diversa distribuzione tissutale e con attività preferenziale verso substrati diversi.

Una isoforma di citocromo P450 può presentare specificità multiple e catalizzare l'ossidazione di più substrati diversi.

Variazioni genetiche nel livello di attività di questi enzimi (polimorfismo).

La famiglia del citocromo P450 rappresenta il principale meccanismo di detossificazione dell'organismo per i farmaci

# Il sistema P450 è inducibile

Ne deriva:

**TOLLERANZA:** capacità di adattamento dell'organismo che diminuisce gli effetti di una certa sostanza

**ASSUEFAZIONE:** necessità di un organismo dipendente da una sostanza di cercare gli stessi effetti all'aumentare della tolleranza (necessità di aumentare la dose)

▪ **SOSTANZE STIMOLANTI i P450:**

- ALCOOL

-CAFFEINA

- FARMACI

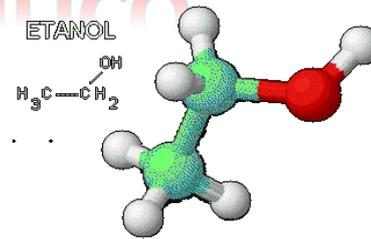
- INQUINANTI AMBIENTALI

- PESTICIDI

- ALCALOIDI NATURALI (OPPIODI)

Tutte queste sostanze possono causare (da sole o in sinergia) danni alla funzionalità epatica e sintomi da sovraccarico tossico

# METABOLISMO DELL' ALCOOL ETILICO



E' la sostanza **più usata e più abusata** nel mondo. Prodotto in natura dalla fermentazione degli zuccheri, è l'alcool più diffuso e l'unico adatto al consumo alimentare. Tuttavia **l'etanolo è tossico**. Un suo abuso produce effetti dannosi per il metabolismo, specialmente a carico del **fegato**.

per L'etanolo è una sostanza psico-attiva (benché non sia stato ancora isolato un recettore) e il suo consumo provoca **dipendenza psicologica e fisica**, condizione nota con il nome di **alcolismo**.

## Diamo i numeri: **Conc. Ematiche**

-**50 mg/dl**: dose **limite legale** per guida in stato di ebbrezza

-**100 mg/dl** causano **ebbrezza** e perdita autocontrollo in un bevitore occasionale

->**300-400 mg/dl** causano **coma e morte** in un bevitore occasionale

-**700 mg/dl**: dose **tollerata da un alcolista** per induzione 10 volte maggiore del P450 (CYP2E1)

L'introito di alcol si misura in grammi considerando che una birra (da 33cl), un bicchiere di vino o un bicchierino di superalcolico hanno all'incirca lo stesso contenuto di alcool (***un drink=10g***)

Si considera potenzialmente **dannosa** un'assunzione di **più di 50g di alcol** al giorno per più anni

## INTOSSICAZIONE ACUTA

Acuta: **80 g** etanolo/giorno

PER INGESTIONE DI FORTI DOSI DI ALCOL SI POSSONO AVERE UNA SERIE DI SINTOMI, CHE VANNO DALLA SEMPLICE EBBREZZA AL COMA

Fatta eccezione per i casi piu' gravi, l'intossicazione acuta (sbornia, ubriacatura) si risolve spontaneamente entro 12-24 ore.

La depressione respiratoria con perdita di conoscenza e coma e' un'eventualita' fatale, che dipende dalla quantita' di alcol ingerita, ma anche dalla tolleranza dell'individuo.



## INTOSSICAZIONE CRONICA

**Steatosi epatica alcolica**

Cronica: **55 g** etanolo/giorno

QUANDO L'ASSUNZIONE DI ALCOL E' COSTANTEMENTE ECCESSIVA E PROLUNGATA (QUOTIDIANA MA ANCHE SALTUARIA), SI MANIFESTANO NELL'ARCO DEGLI ANNI UNA SERIE DI EFFETTI TOSSICI A CARICO DI TUTTO L'ORGANISMO.

Molti dei danni causati dall'abuso di alcol non sono reversibili, cioe' non guariscono una volta che ci si e' disintossicati.

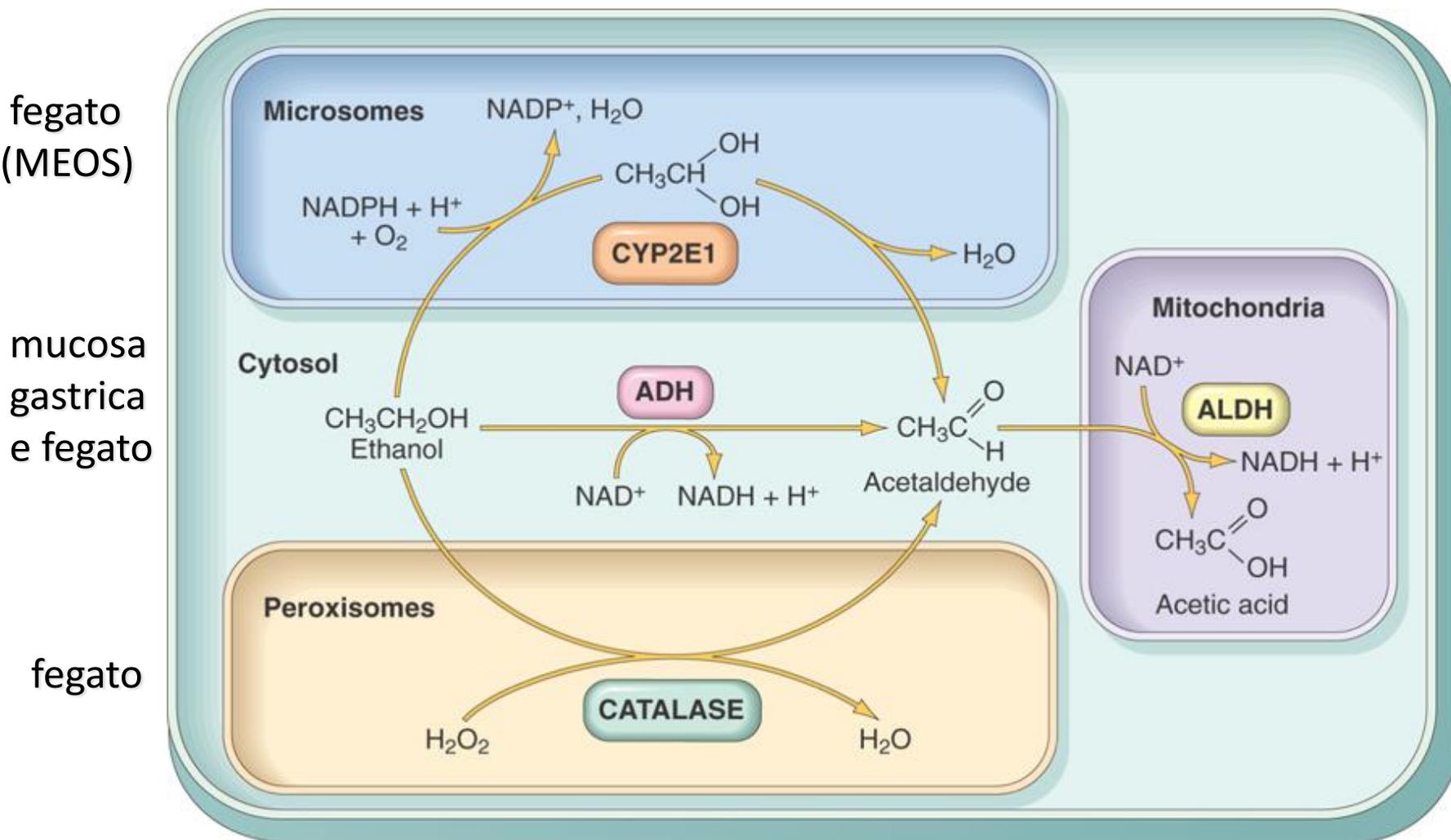
Il **metabolismo dell'etanolo** è direttamente responsabile della maggior parte dei suoi **effetti tossici**

Solo il **2-5%** dell'etanolo viene **escreto** come tale con urine, sudore ed aria espirata

Il **95%** dell'etanolo ingerito viene **ossidato**

L' **85%** è ossidato negli **epatociti**

# Metabolismo dell'etanolo



CYP2E1: CYtochrome p450, famiglia 2, sottogruppo E1

MEOS:sistema microsomiale di ossidazione dell' etanolo

ADH: alcool deidrogenasi; ALDH: aldeide deidrogenasi

## MEOS è un sistema inducibile

SOGGETTI	CARICO	VIA METABOLICA
SANI	NORMALE	ADH 90%, MEOS 8%, CATALASI 2%
SANI	ACUTO	MEOS 25%
ALCOLISTI CRONICI	NORMALE ?	MEOS 50%

L'abuso di alcol porta il soggetto a metabolizzare l'etanolo in maniera sempre più efficace e, di conseguenza, alla necessità di incrementare l'assunzione di alcol per ottenere un effetto euforizzante

L'induzione del P450 aumenta il metabolismo dell'etanolo ma anche di altre sostanze chimiche quali farmaci o cocaina

ECCESSO DI ALCOL COMPORTA:

1. **Aumento del rapporto NADH/NAD**
2. **Tossicità diretta dell'acetaldeide**
3. **Formazione di radicali liberi dell'ossigeno**

A livello epatico causa:

- STEATOSI

- EPATITE ACUTA

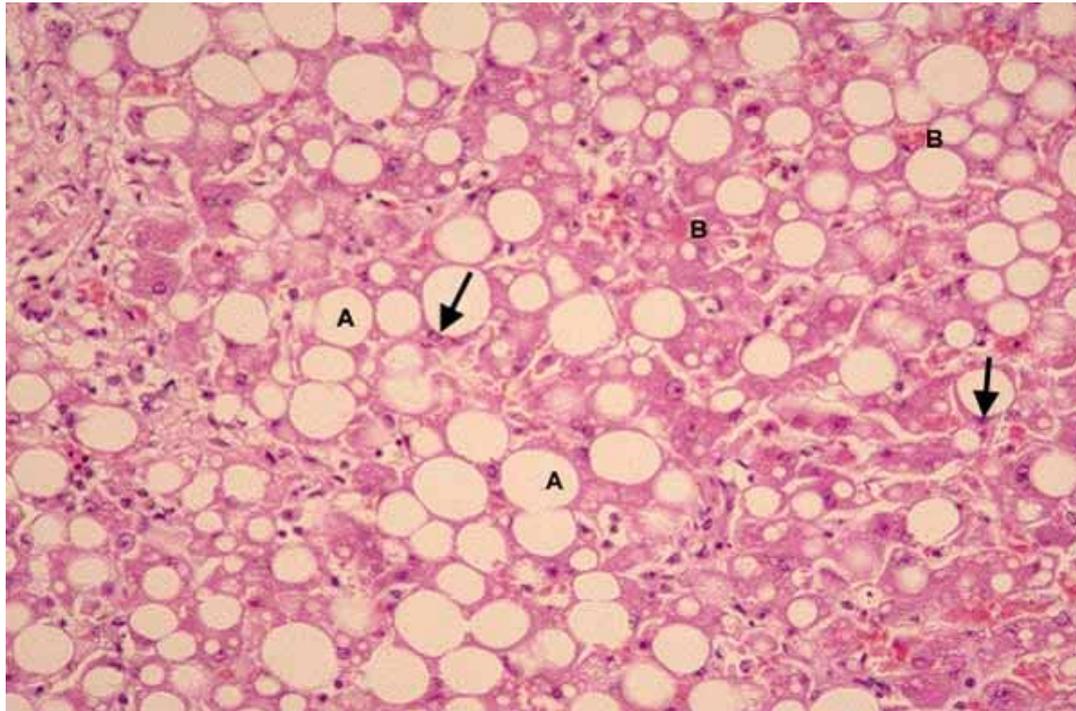
- CIRROSI

# STEATOSI O DEGENERAZIONE GRASSA

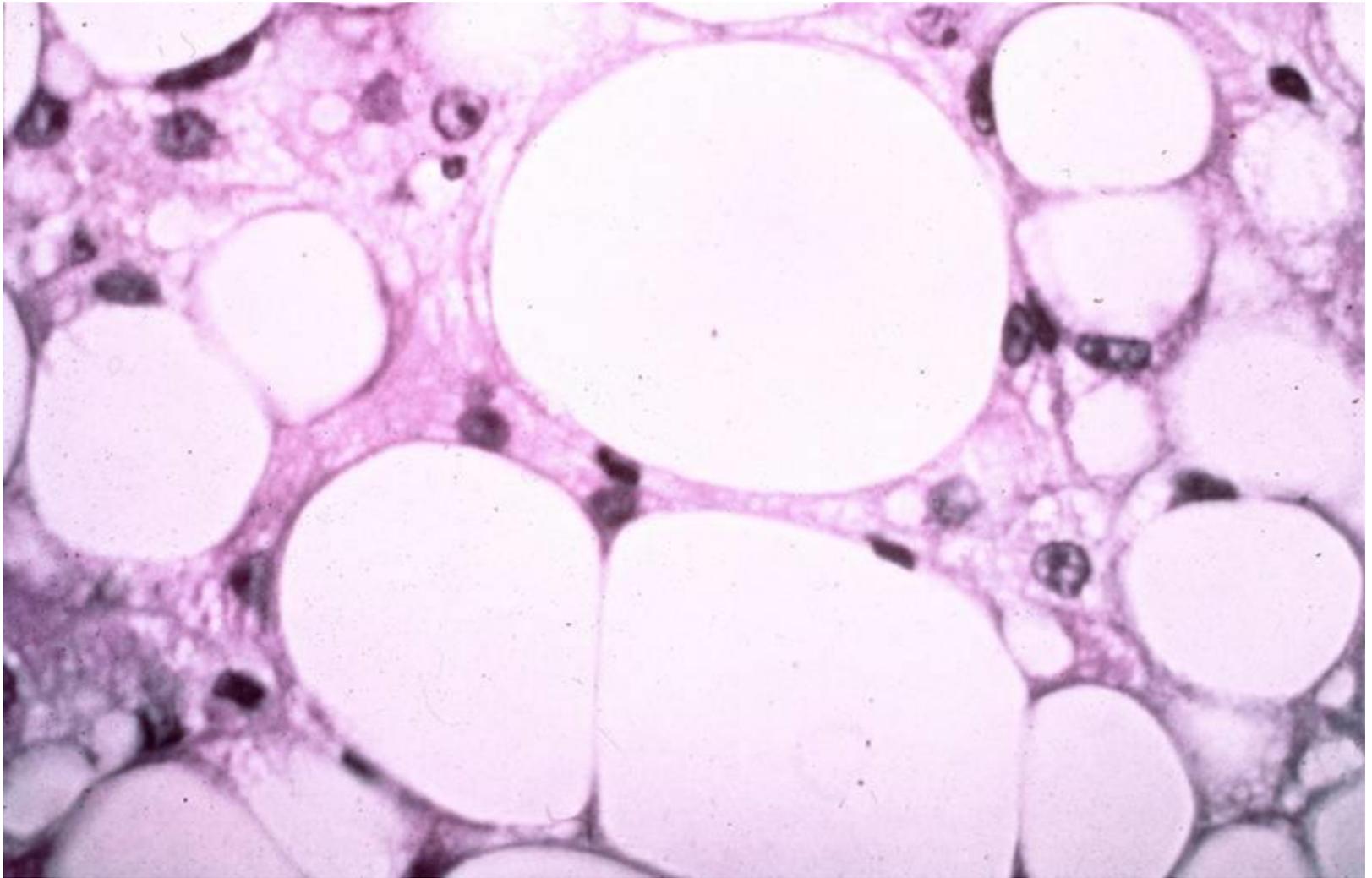
ACCUMULO INTRACELLULARE DI TRIGLICERIDI NELLE  
CELLULE PARENCHIMALI

FEGATO, maggiormente coinvolto nel metabolismo degli acidi grassi

→ Steatosi frequente nel fegato ma anche cuore, muscoli e reni.



- Il reperto istologico caratteristico della steatosi è il vacuolo otticamente vuoto



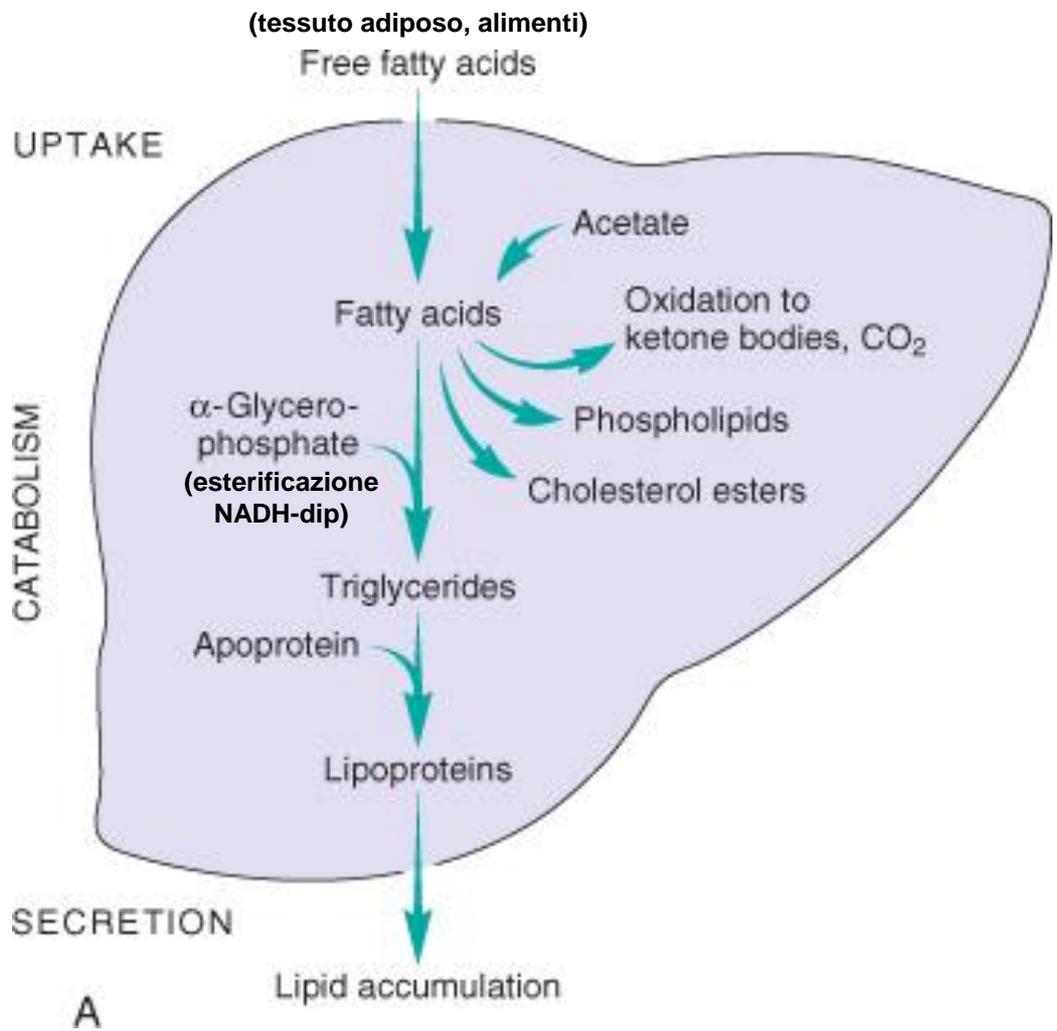
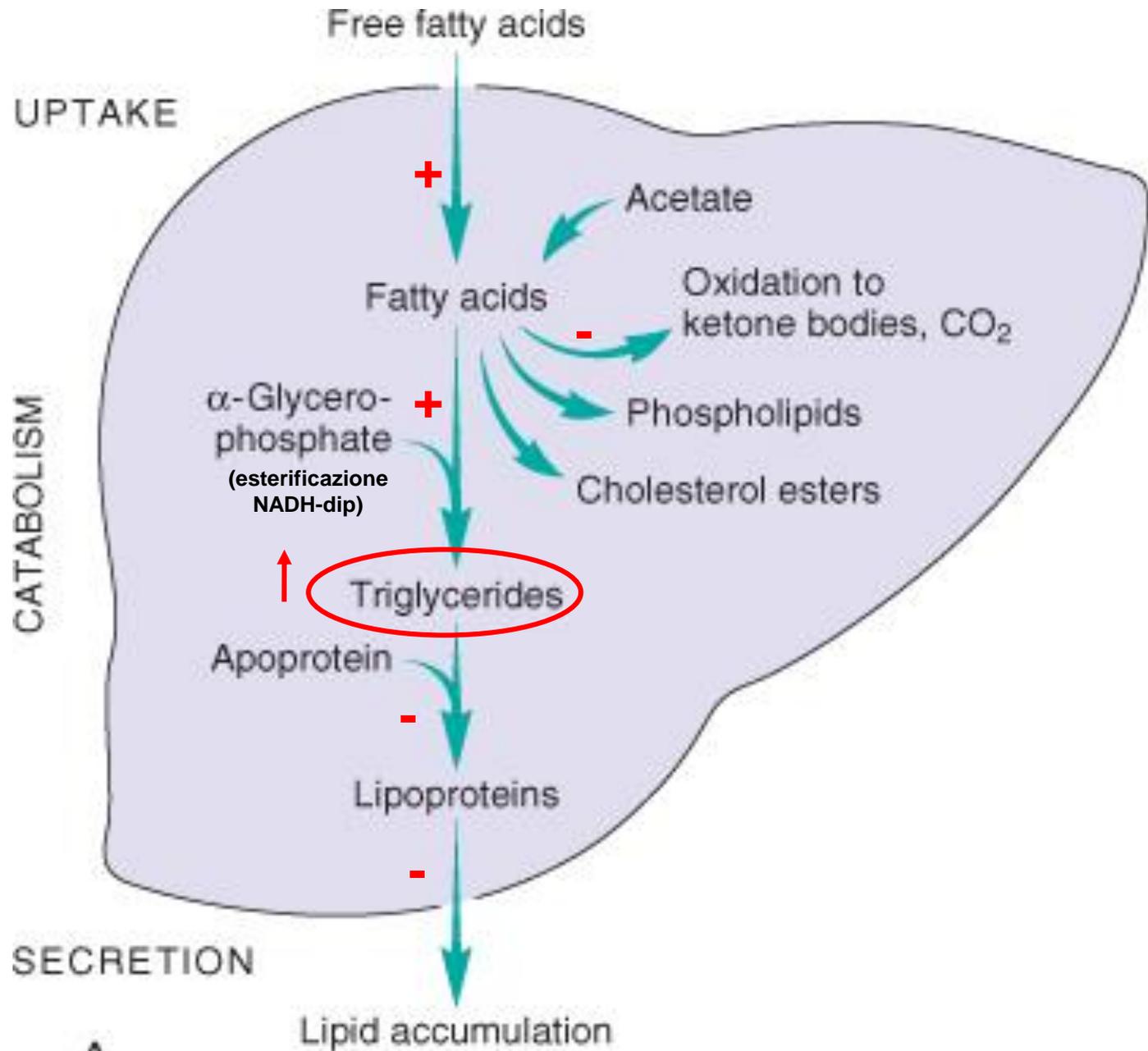


Figure 1-36 Fatty liver. A, Schematic diagram of the possible mechanisms leading to accumulation of triglycerides in fatty liver. **Defects in any of the steps of uptake, catabolism, or secretion can result in lipid accumulation.**

## ***EVENTI BIOCHIMICI DI ACCUMULO DEI GRASSI DERIVANTI DAL METABOLISMO DELL'ETANOLO***

- **Il bilancio redox degli epatociti viene alterato dall'ossidazione dell'etanolo poiché aumenta il rapporto NADH/NAD e ciò stimola la biosintesi lipidica**
- **L'acetaldeide danneggia le membrane biologiche e ciò causa:**
  - a) a livello delle membrane mitocondriali perdita di funzione con diminuita beta-ossidazione degli ac. grassi e diminuzione della produzione di ATP
  - b) a livello delle membrane del RER diminuzione della sintesi delle apolipoproteine
  - c) l'acetaldeide si lega ai microtubuli con conseguente riduzione nel trasporto delle lipoproteine

# STEATOSI da abuso di alcool



## **L' ALCOLISMO è la maggior causa di steatosi epatica nel mondo “più progredito”**

Può essere aggravato da diete iperlipidiche o ipercaloriche. Infatti, un eccessivo apporto di grassi satura la capacità metabolica del fegato ed i grassi si depositano sotto forma di trigliceridi non solo nel tessuto adiposo (di riserva), ma anche nel fegato, cuore etc.

**Steatosi** è uno stato degenerativo delle cellule epatiche e come tale è reversibile ma il metabolismo dell'etanolo da CYP2E1 produce ROS e causa perossidazione lipidica.....

....negli alcolisti cronici si sviluppa un danno epatico irreversibile o **CIRROSI ALCOLICA** caratterizzata da:

*- massiccia morte per necrosi delle cellule epatiche*

*-sovertimento dell'architettura lobulare del fegato a causa di un processo fibrotico che interessa l'intero organo (processo cicatriziale) e che è disposto in modo disordinato*

*-formazione di noduli di rigenerazione*

# Cirrosi

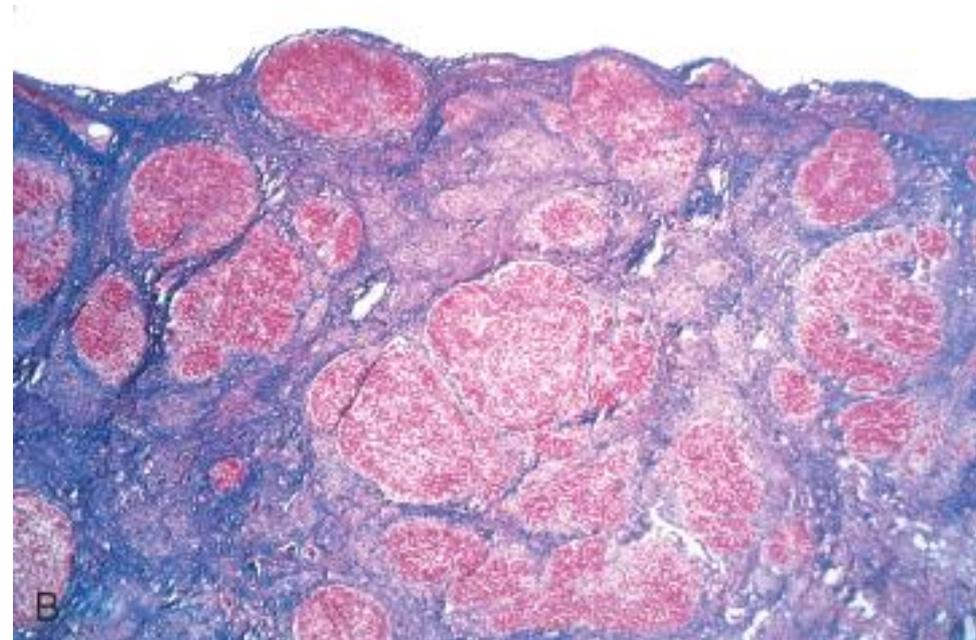


Figure 18-26 Alcoholic cirrhosis. A, The characteristic **diffuse nodularity of the surface** reflects the interplay between nodular regeneration and scarring. The **greenish tint of some nodules is due to bile stasis**. A hepatocellular carcinoma is present as a budding mass at the lower edge of the right lobe (lower left of figure). B, The microscopic view shows **nodules of varying sizes** entrapped in **blue-staining fibrous tissue**. The liver capsule is at the top (Masson trichrome).

# Esiti della steatosi alcolica

- Guarigione: la steatosi è un processo reversibile
- Cirrosi: fibrosi e insufficienza epatica
- Epatite: sovrapposizione di un quadro infettivo con un quadro degenerativo

Con quadri di infiammazione cronica e fenomeni di riparazione/rigenerazione si instaura una situazione favorevole allo sviluppo di neoplasie

# *Tossicità da paracetamolo*

E' l'analgésico e antipiretico più comune.

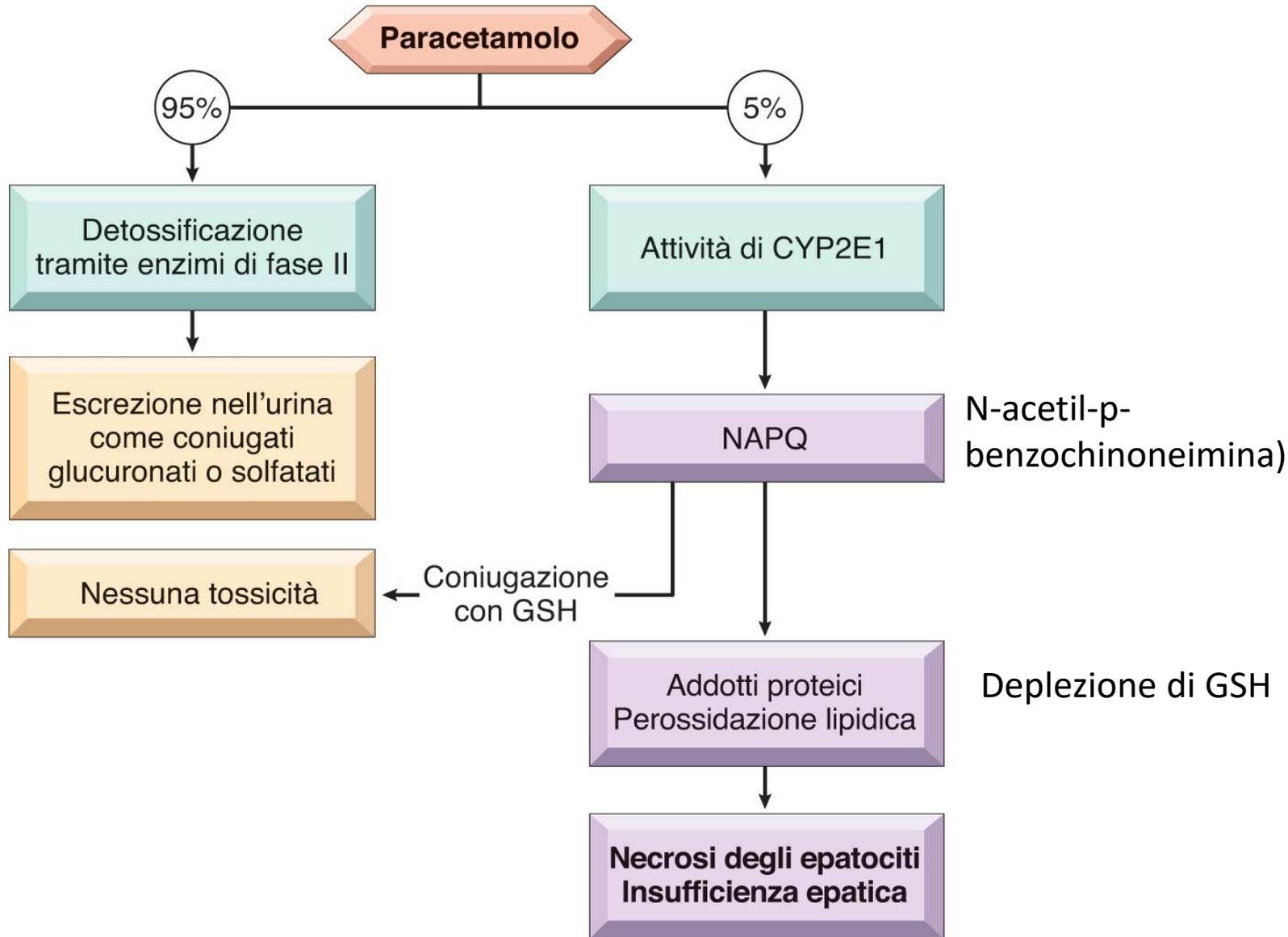
Ampia finestra dose terapeutica (0.5 gr) e dose tossica (10-25 gr),  
farmaco sicuro

L'intossicazione da paracetamolo, sia accidentale che intenzionale,  
è frequente e responsabile di numerosi accessi al pronto soccorso  
ogni anno.

La tossicità si manifesta con nausea, vomito, diarrea talvolta shock  
seguito da ittero.

In casi gravi si ha insufficienza epatica con necrosi centrolobulare  
che può estendersi ad interi lobuli rendendo necessario trapianto  
di fegato.

# Tossicità da paracetamolo



It should be noted that because alcohol induces CYP2E in the liver, toxicity can occur at lower doses in chronic alcoholics.

Il P450 è responsabile anche dell'attivazione delle sostanze xenobiotiche in cancerogeni

Es: Idrocarburi policiclici aromatici come il benzopirene che si forma durante la combustione ad alta temperatura nel fumo di sigaretta

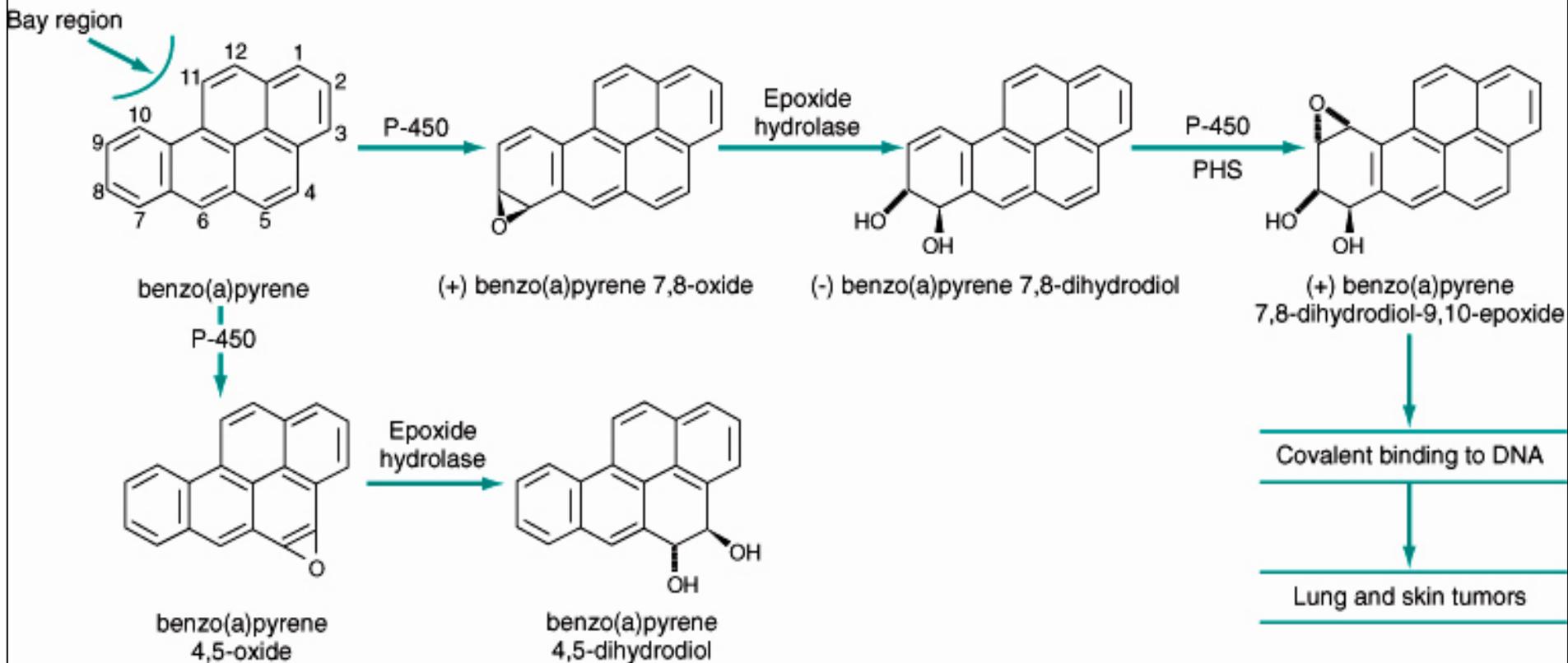
Il benzopirene ossidato dal P450 è cancerogeno

# Metabolismo del benzopirene

↓ CYP1A1

TUMORI CUTANEI  
E POLMONARI

## Phase I Reactions: 1. Aromatic Hydroxylation and Epoxidation



Circa il 10% della popolazione bianca possiede una isoforma altamente inducibile dell'enzima P450 CYP1A1 associato ad un rischio maggiore di tumore polmonare nei fumatori

I fumatori leggeri con genotipo CYP1A1 altamente inducibile hanno un rischio 7 volte più elevato di sviluppare un tumore polmonare